

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

**АКАДЕМИЯ НАУК МОЛДОВЫ
ИНСТИТУТ ХИМИИ**

На правах рукописи

ПОГРЕБНОЙ СЕРГЕЙ ИВАНОВИЧ

УДК 547.572+547.78+547.792

**АЦЕТОФЕНОНЫ В СИНТЕЗЕ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора химических наук

Научный руководитель:
Доктор хабилитат химических наук,
Старший научный сотрудник
Макаев Ф.З.

Кишинев – 2006

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	6
Глава 1. АЦЕТОФЕНОНЫ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ.....	6
1.1. Продукты первичной превращений кетогруппы ацетофенонов и аналогично построенных веществ.....	6
1.2. Продукты первичных превращений метильной группы ацетофенонов.....	13
1.3. Продукты первичной превращений кето- и метильной групп ацетофенонов и аналогично построенных веществ.....	18
1.4. Синтез гетероатомных и гетероциклических соединений на основе ацетофенонов и аналогично построенных веществ.....	21
1.4.1. Синтезы на основе халконов.....	21
1.4.2. Синтезы на основе фенацилгалогенидов.....	24
1.4.3. Синтезы на основе α -бромкеталей.....	29
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	31
Глава 2. СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И ИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ НА ОСНОВЕ АЦЕТОФЕНОНОВ.....	31
2.1. Исследование путей синтеза замещенных 1,2,4-триазолов и их предшественников.....	31
2.1.1. Синтез 1,3-диоксоланов и их предшественников.....	32
2.1.2. Синтез биологически активных 1,3-диоксоланов 1-N-замещенных изатинов.....	37
2.2. Синтез новых гетероатомных веществ на основе халконов.....	38
2.3. Синтез замещенных 2-амино-1-арилиденаминоимидазолов и 1-арилиденаминоимидазо[1,2- α]имидазолов.....	43
2.4. Синтез биологически активных 5-фенил-2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов.....	47
Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	54
ВЫВОДЫ.....	71
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	72
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ.....	89
ADNOTARE.....	90
ANNOTATION.....	91

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время поиск новых биологически активных соединений основан на скрининге огромных массивов химических веществ по отношению к требуемым видам биологической активности. Особый интерес представляют биологически активные гетероциклические соединения, находящие применение не только в медицине, но и в ветеринарии, сельском хозяйстве и других областях. По данным на начало 90 годов прошлого столетия из 1070 наиболее широко применяемых синтетических лекарственных препаратов 661 (62%) относились к гетероциклам [1].

Ацетофенон является удобным синтоном для синтеза соединений различных классов, в том числе и гетероциклических. Его ацетильная группа может быть подвергнута различным превращениям, приводящим к образованию гетероциклов с разными размерами циклов, числом и природой гетероатомов. Кроме того, различные заместители в ядре ацетофенона расширяют разнообразие синтезируемых на его основе гетероциклических соединений.

Фрагменты бензойной, салициловой и *n*-аминобензойной кислот входят в состав многих лекарственных препаратов, поэтому представляло интерес синтезировать некоторые гетероциклические соединения, содержащие эти фрагменты.

Целью настоящей работы является разработка методов синтеза гетероциклических соединений с потенциальной биологической активностью.

Проведенные исследования привели к следующим результатам, определившим новизну настоящей работы:

Замещенные ацетофеноны превращались в соответствующие *o*-фенацилбромиды, 2-метил-2-фенил-1,3-диоксоланы, 2-бромметил-2-фенил-1,3-диоксоланы и халконы.

Исследована реакция фенацилбромидов с бензальгуанидином. Показано, что природа продуктов реакции зависит от соотношения исходных реагентов: при эквимольном их отношении образуются производные 1,2-диамино-4-фенилимидазола, а двукратный избыток фенацилбромида приводит к производным имидазо-[1,2*a*]-имидазола.

Реакцией замещенных фенацилбромидов с 1,2,4-триазолом и с 4-амино-1,2,4-триазолом получен ряд триазилилкетонов, которые далее, после бромирования вводились в

реакцию взаимодействия с тиомочевинной и превращались в производные 2-амино-5-триазилил-4-фенил-1,3-тиазола.

Проведены реакции замещенных халконов с гидразином и с тиосемикарбазидом, в результате чего получен ряд замещенных пиразолинов и тиокарбамоилпиразолинов. Реакцией последних с фенацилбромидами получены соответствующие производные тиазола. Реакция халконов с гидразином в присутствии карбоновых кислот приводит к ацильным производным пиразолина.

Алкилированием β-этиленкетеля изатина фенацилбромидами получен ряд соответствующих производных, показавших высокую биологическую активность.

Взаимодействием гидразидов аренкарбоновых кислот с тетраметилтиурамдисульфидом (ТМТД) синтезированы 2-меркаптооксадиазолы. Замещением водорода сульфгидрильной группы на фенацильные и 2-фенилдиоксолановые группы получены оксадиазолы, содержащие эти группы. После их бромирования и последующей реакции с тиомочевинной получены производные 2-аминотиазола.

В результате проведенных исследований разработан новый метод получения 2-амино-1-арилиденаминоимидазолов. Реакцией последних с α-галогенкетонами синтезирован ряд производных 1-арилиденамино-3-ацилметил-2-аминоимидазолов и 1-арилиденаминоимидазо-[1,2α]-имидазолов. Оптимизирован способ получения 2-бромметилдиоксоланов, которые являются промежуточными продуктами в синтезе многих гетероциклических соединений, в том числе пропиконазола – действующего вещества системного фунгицида “TILT”. Разработаны эффективные методы синтеза ряда соединений, содержащих триазольные, оксадиазольные, пиразольные, тиазольные, имидазольные и диоксолановые циклы.

В литературном обзоре описаны основные методы синтеза ω-фенацилбромидов, 1,3-диоксоланов, 2-бромметил-1,3-диоксоланов, триазолов, оксадиазолов, пиразолов, тиазолов и имидазолов.

Настоящая работа входила в цикл исследований, проводившихся в Институте химии Академии наук Республики Молдова в соответствии с распоряжениями Президиума АН СССР от 08.10.84 (№ 10118–1700), от 13.03.86 (№ 10103–464), проблема 00.10.02 «Создавать и осваивать производство эффективных химических средств защиты растений и животных, безопасных для человека и окружающей среды», по теме государственного бюджетного финансирования на 2001-2005 гг. «Направленный синтез и исследование некоторых гетероциклических биологически активных соединений содержащих азот, кислород и серу» (№ государственной регистрации 01.09.02 F) и двух международных проектов «Computer-

assisted combinatorial design, synthesis and testing of new cognition enhancers, anxiolytics and anticonvulsants», (Ref. Nr. 2000-0711 INTAS) и «Synthesis and bioactivity of new heterocyclic compounds from hydrazides of aminobenzoic acids» (Ref. Nr. MC2-3007, MRDA/CRDF).

В заключении автору хотелось бы выразить признательность сотрудникам института органической химии Уфимского научного центра и лаборатории органического синтеза за помощь в работе, сотрудникам группы спектральных методов за квалифицированную помощь в идентификации синтезированных соединений, сотрудникам института фармакологии российской академии медицинских наук и Southern Research Institute (USA) за проведение предварительных биоиспытаний.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Глава 1. АЦЕТОФЕНОНЫ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ

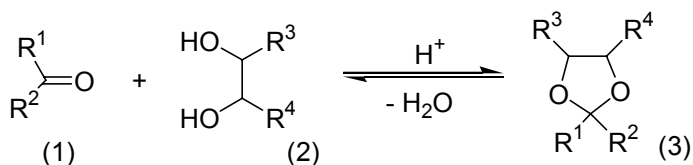
Как было отмечено во введении, ацетофеноны являются удобными исходными веществами для синтеза соединений различных классов, в том числе и гетероциклических..

Учитывая строение ацетофенонов, атака реагентов на их молекулу направляется, как правило, по карбонильной либо по метильной группам, и, за редким исключением, по фенильному радикалу. Дальнейшие превращения этих веществ приводит к соединениям с большим числом атомов углерода и обзор литературных данных по химическим превращениям ацетофенонов и аналогично построенных соединений будет классифицирован в указанном порядке.

1.1 Продукты первичной превращений кетогруппы ацетофенонов и аналогично построенных веществ

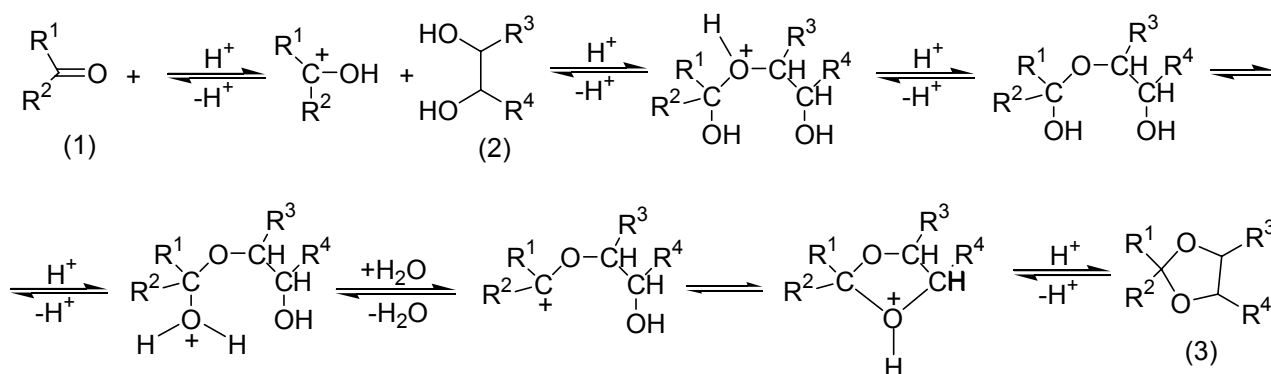
Среди большого разнообразия продуктов трансформации ацетофенонов и аналогично построенных веществ в первую очередь следует отметить диоксоланы. Несмотря на то, что 1,3-диоксоланы известны с конца XIX века, работы по совершенствованию методов их синтеза продолжают и в настоящее время. Главным свойством диоксоланов, на котором основано их применение в органическом синтезе, является то, что они легко гидролизуются в кислой среде и устойчивы в – щелочной. Поэтому к синтезу диоксоланов прибегают при необходимости защиты карбонильной группы или смежных гидроксильных групп. Поскольку основным методом получения 1,3-диоксоланов (3) является реакция карбонильных соединений (1) с 1,2-диолами (2), их можно рассматривать, как циклические ацетали и кетали :

Схема 1



Реакция является обратимой и протекает в присутствии кислотных катализаторов по следующему механизму [2] (схема 2):

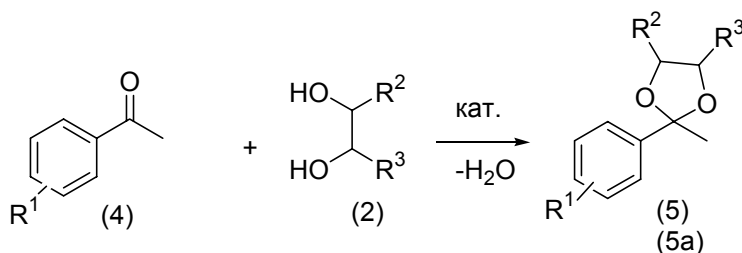
Схема 2



Хорошие выходы 1,3-диоксоланов (3) получают в присутствии щавелевой кислоты, бензол- или толуолсульфокислот, HClO_4 , ZnCl_2 , BF_3 , SnCl_4 [3]. Например, в работе [4] описывается синтез 1,3-диоксоланов в присутствии монтмориллонита, пропитанного ионами Ti^{+4} . Предложены и другие гетерогенные катализаторы: сульфированные полистирольные смолы, цеолиты [3,5], природные каолиновые глины [6], полимеры, содержащие комплексно связанные металлы [7] или трифенилфосфинийидид [8]. В сравнении с гомогенными катализаторами, гетерогенные обладают существенными преимуществами: легко удаляются после реакции простым фильтрованием и могут быть использованы многократно. Формирование 1,3-диоксоланов отмечено в условиях трансэтилирования [3,9] или под действием триметилхлорсилана [10]. Рассматриваемая реакция является обратимой. Для смещения равновесия в сторону образования 1,3-диоксолана необходимо удалять из реакционной смеси образующуюся воду. Это достигается азеотропной отгонкой или применением водоотнимающих средств (сульфаты меди или натрия) [11].

Реакция замещенных ацетофенонов (4) с 1,2-диолами (2) приводит к образованию 2-метил-2-фенил-1,3-диоксоланов (5) (схема 3).

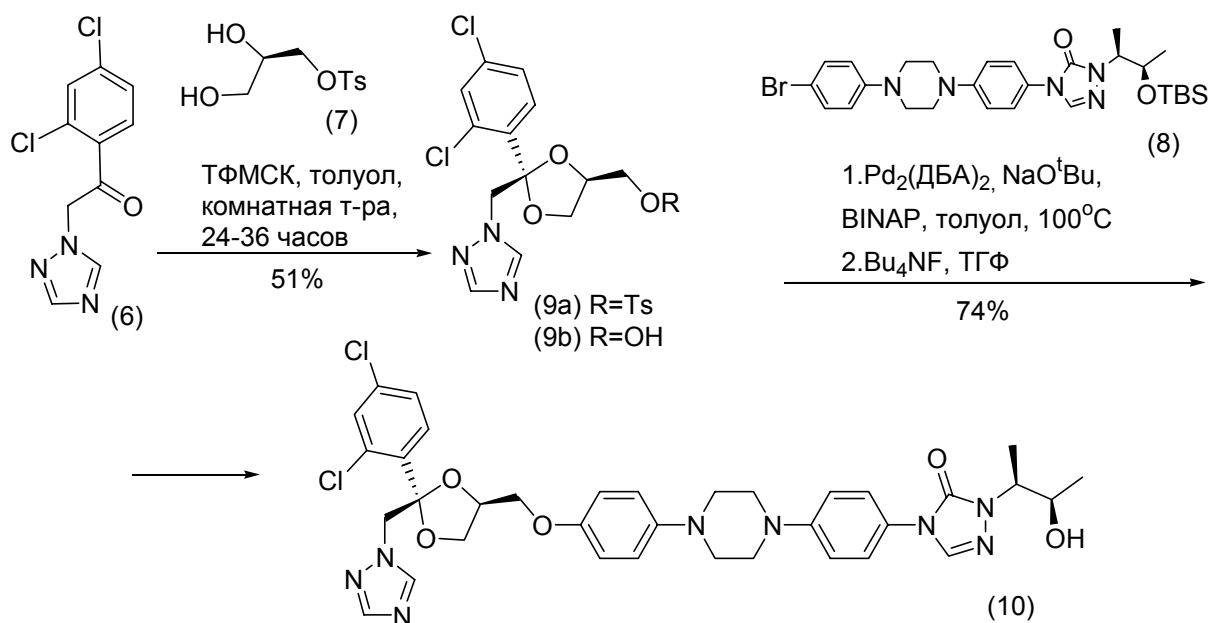
Схема 3



Следует отметить, что в случае разных заместителей R^2 - и R^3 - возможно образование изомерной смеси 8 веществ общей структурной формулы (5), тогда как отсутствие заместителей R^2 - и R^3 - (продукт (5a)) снимает эту проблему.

1,3-Диоксолановый цикл содержится в молекулах многих гербицидов, фунгицидов и регуляторов роста растений [12-14]. Недавно [15] описан конвергентный синтез оптически чистого фунгицида - (2R,4S,2'S,3'R)-гидроксиитраконазола (10) (схема 4).

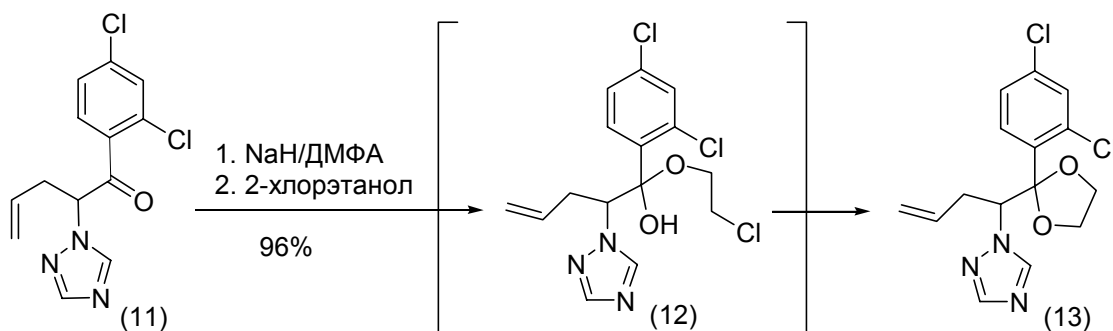
Схема 4



Диоксолановый цикл тозилата (9a) формировался реакцией 2,4-дихлорфенил (1H-1,2,4-триазол-1-ил)кетона (6) с (R)-тозилоксидом-1,2-пропандиолом (7) под влиянием трифторметансульфоновой кислоты (ТФМСК). Сшивание энантиомерно чистых синтонов (9b) и (8) завершило синтез фунгицида с общим выходом 38%.

Кетализацию аллилпроизводного (11) кетона (6) можно осуществить при использовании 2-хлорэтанола под действием оснований по схеме 5 [16].

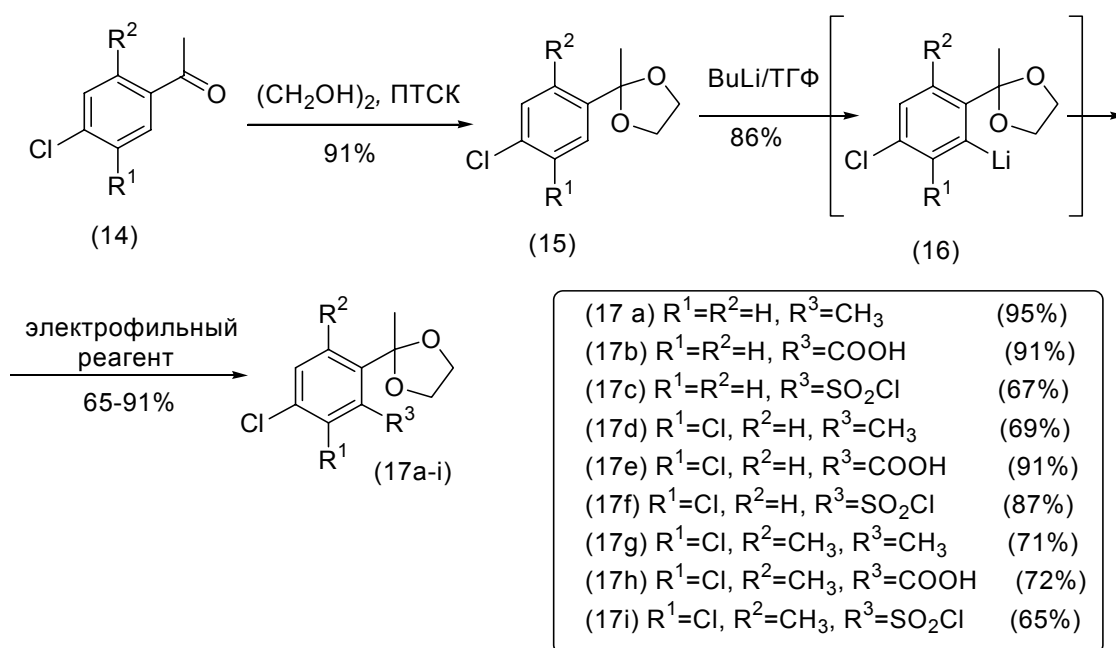
Схема 5



Образование циклического продукта (13) вероятно проходит через хлоргидрин (12). Такой путь описан и для других объектов [17].

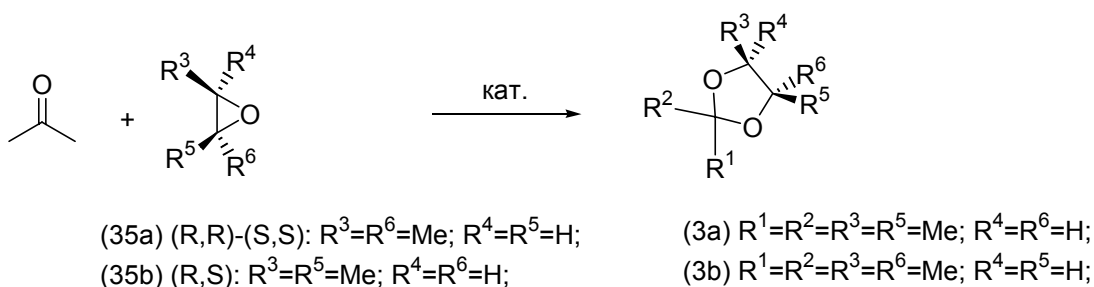
Для введения электрофильных заместителей в *орто*-положение ацетофенонов (14) используются кетали (15) и (16) с последующим карбоксилированием до веществ (17a-i) (схема 6) [18].

Схема 6



Катализаторами взаимодействия α -окиси (35) с кетонами (1) ведущего к аддуктам (3) являются хлориды металлов: SnCl_4 , AlCl_3 , FeCl_3 , SbCl_5 , твердые кислоты Бренстеда, а также комплекс иридия – $[\text{C}_5\text{Me}_5 \text{Ir}(\text{NCMe})_3]^{2+}$ (схема 7) [2,3,19,20].

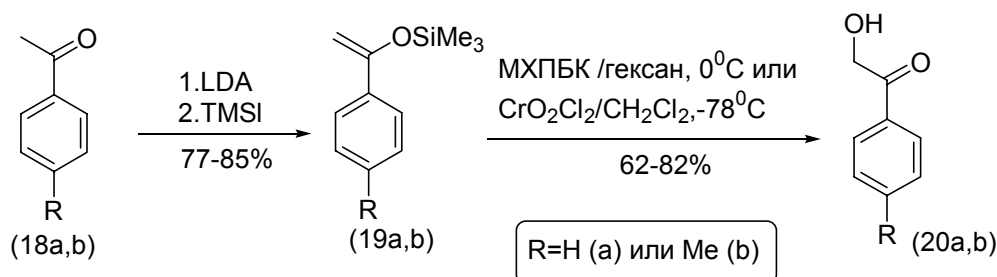
Схема 7



Реакции стереоизомерных (R,R)-(S,S)-бутен-2-оксида и (R,S)-бутен-2-оксида с ацетоном дают (R,S)-2,2,4,5-тетраметил-1,3-диоксолан (3a) и смесь (R,R)- и (S,S)- 2,2,4,5-тетраметил-1,3-диоксоланов (3b). Обращение конфигурации по атому углерода после разрыва C-O связи в эпоксице известно [21].

Силиленолэфиры широко используются в органическом синтезе [22,23]. Метод α -гидроксилирования метилкетонной группы ацетофенонов (18a,b) основан на превращениях триметилсилиленолэфиров (19a,b) под действием *мета*-хлорпербензойной кислоты, хромилхлорида или эфирата трехфтористого бора [24-26].

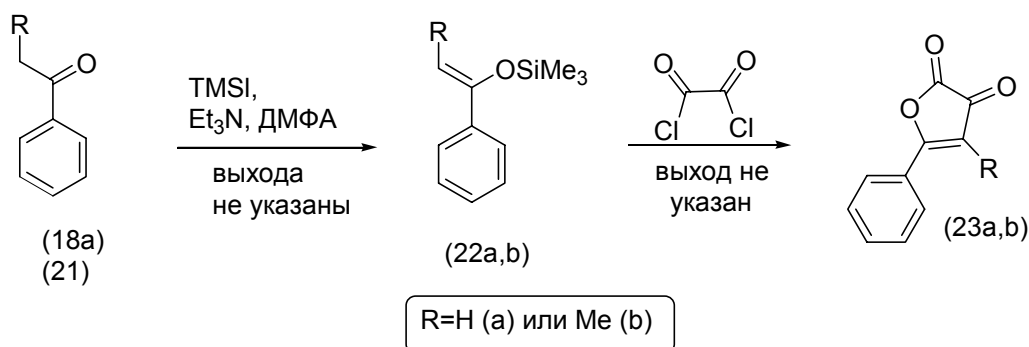
Схема 8



Выходы продуктов (20a,b) в расчете на кетоны (18a,b) колеблются от 48 до 70% . Было отмечено [27,28], что силиленолэфиры кетонов с 1,2-диолами (2) в присутствии соляной кислоты или триметилхлорсилана образуют кетали (3) (выход 70-85%).

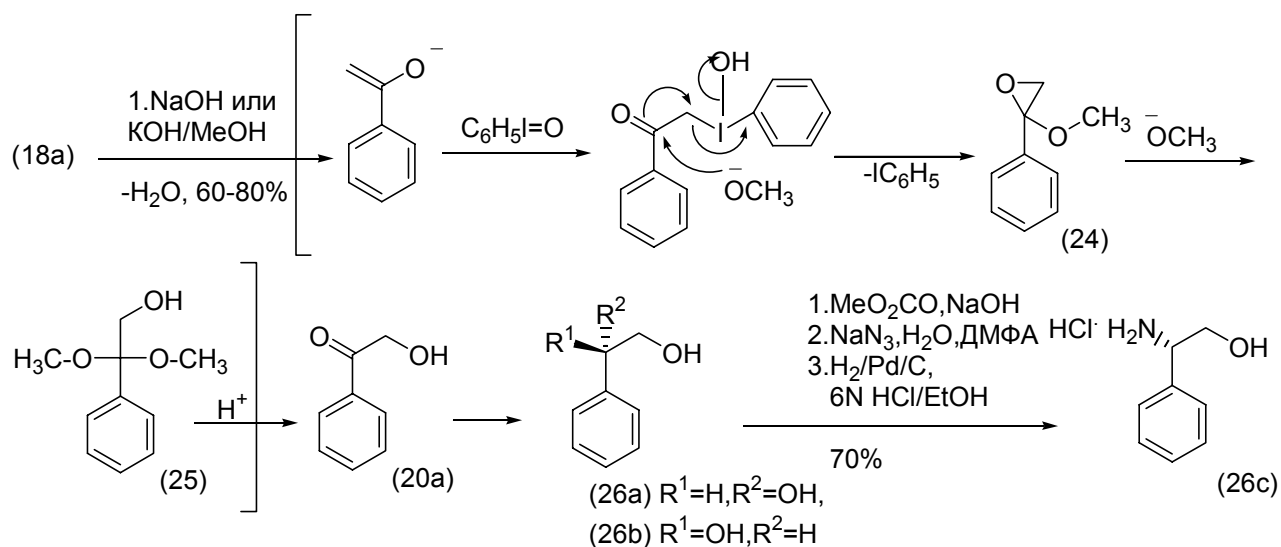
Schweizer предложил использовать енолэфиры (22a,b) кетонов (18a), (21) в синтезе фурандионов (23a,b) по схеме 9 [29].

Схема 9



Прямое α -гидроксилирование ацетофенона (18a) до продукта (25) действием смеси щелочи и йодозилбензола или орто-йодозилбензойной кислоты представлено на схеме 11, и подразумевает, первоначальное формирование реакционно-способного енолят аниона, атакующего связь I=O (схема 10)[30-32].

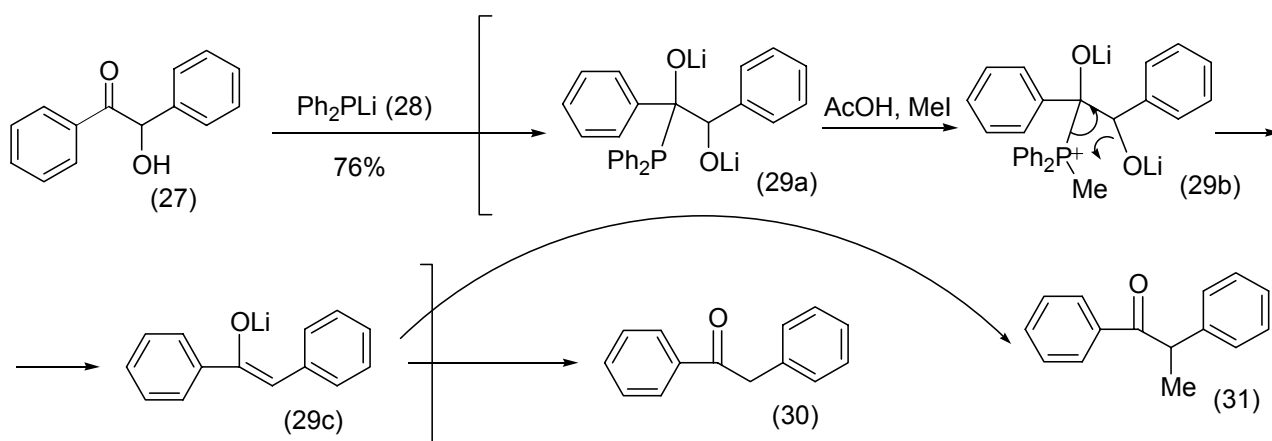
Схема 10



Отщепление йодбензола или о-йодбензойной кислоты сопровождается присоединением аниона CH_3O^- к карбонильной группе с образованием эпоксида (24), переходящего через гидроксиметилацеталь (25) в кетоспирт (20a). Последнее при восстановлении дает смесь эимерных фенилэтан-1,2-диолей (26a,b), расщепляемых при использовании липаз [33]. Диол (26a) трансформирован в β -аминоспирт (26c) [34].

Дегидроксилирование или замена гидроксильной группы на метильную в α -гидроксикетоне (27) осуществляется при использовании дифенилфосфида лития (28) как для первоначального депротонирования гидроксильной группы так и последующей нуклеофильной атаки карбонильной группы (схема 11) [35].

Схема 11

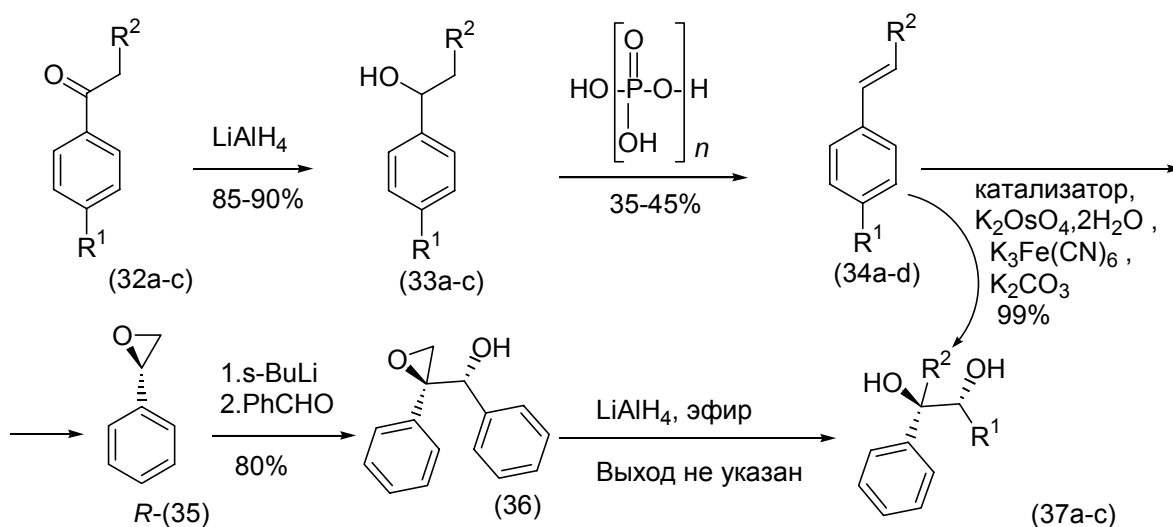


Йодистый метил реагирует с дианионом (29a) давая интермедиат (29b), который подвергается элиминированию метилдифенилфосфиноксида до енолята (29c). Обработка

реакционной смеси уксусной кислотой ведет к веществу (30), в то время как использование избытка йодистого метила дает α -метил кетон (31)(выход не указан).

Арилкетоны (32а-б) восстанавливаются до спиртов (33а-с), дегидратация которых под действием полифосфорной кислоты ведет к веществам (34а-с) согласно схеме 12 [36].

Схема 12

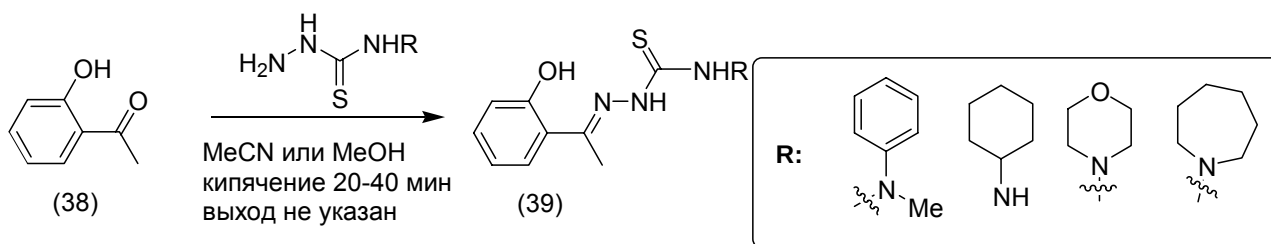


32,33,34: а) $R^1=NO_2, R^2=H$; б) $R^1=R^2=Ph$; в) $R^2=H, R^1=Ph$; г) $R^1=R^2=H$;
37: а) $R^1=Ph, R^2=Me$; б) $R^1=R^2=H$; в) $R^1=Ph, R^2=H$;

Стиролы широко используются для приготовления окисей, в том числе энантиомерно чистых R -(35) [37-40]. Последний выступил исходным для синтеза оптически активного эпоксиспирта (36) и соответствующего 1,2-диола (37а) [40] по приведенной выше схеме. Кори с сотрудниками показали, что диолы (37б) (выход 94% с оптической чистотой 93%) и (37с)(выход 99% с оптической чистотой 99,5%) могут быть синтезированы напрямую из (34б,д) при гидроксилировании в присутствии оптически активного катализатора [41].

Металлокомплексы тиосемикарбазонов ацетофенонов (4) и аналогично построенных веществ известны и широко обсуждены в недавно опубликованных обзоре [42] и статьях [43-45]. Следует отметить, что синтез тиосемикарбазонов, например (39), происходит при нагревании 2-гидроксиацетофенона (38) с тиосемикарбазидом по схеме 13 [45].

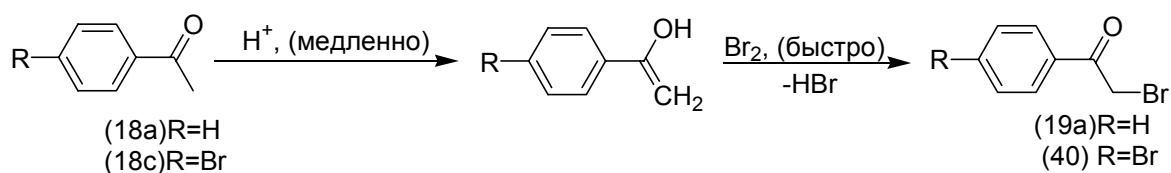
Схема 13



1.2. Продукты первичных превращений метильной группы ацетофенонов

Среди продуктов первичных превращений метильной группы обсуждаемых веществ выделяются α -галогенкетоны, являющихся удобными синтонами в синтезе различных биологически активных гетероциклических соединений [46]. α -Бромкетоны обычно получают прямым бромированием кетонов в различных растворителях (H_2O , CHCl_3 , CCl_4 , CH_3COOH , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, CH_3OH , ДМФА) или без растворителя [47,48]. Реакция катализируется кислотой, поэтому, когда она проводится в неполярных растворителях, часто наблюдается индукционный период, пока не образуется некоторое количество HBr [49]. Стадией, определяющей скорость, является катализируемая кислотой енолизация кетона, затем следует быстрая электрофильная атака брома по схеме 14:

Схема 14

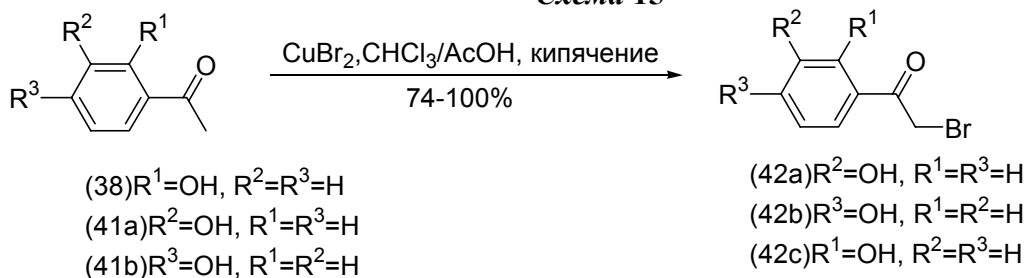


Бромирование ацетофенона (18a) в этаноле приводит к ω -бромацетофенону (19a), а бромирование *n*-бромацетофенона (18с) в уксусной кислоте, дает *n*-бромфенацилбромид (40) с выходом 94% и 72%, соответственно [50].

Следует подчеркнуть, что прямое превращение алкил(арил)кетонов в α -бромпроизводные при использовании большинства известных реагентов бромирования представляют ряд неудобств. Например, высокая плотность и летучесть брома осложняет его точную дозировку, что имеет особое значение при бромировании малых количеств веществ; процесс в ряде случаев осложнен смолообразованием, а также образованием ди- и более высокозамещенных продуктов реакции.

Для синтеза фенацилбромидов кроме свободного брома используются и другие реагенты. Так, для бромирования гидроксиацетофенонов (38),(41a,b) в боковую цепь рекомендован бромид меди (II) (схема 15)[51].

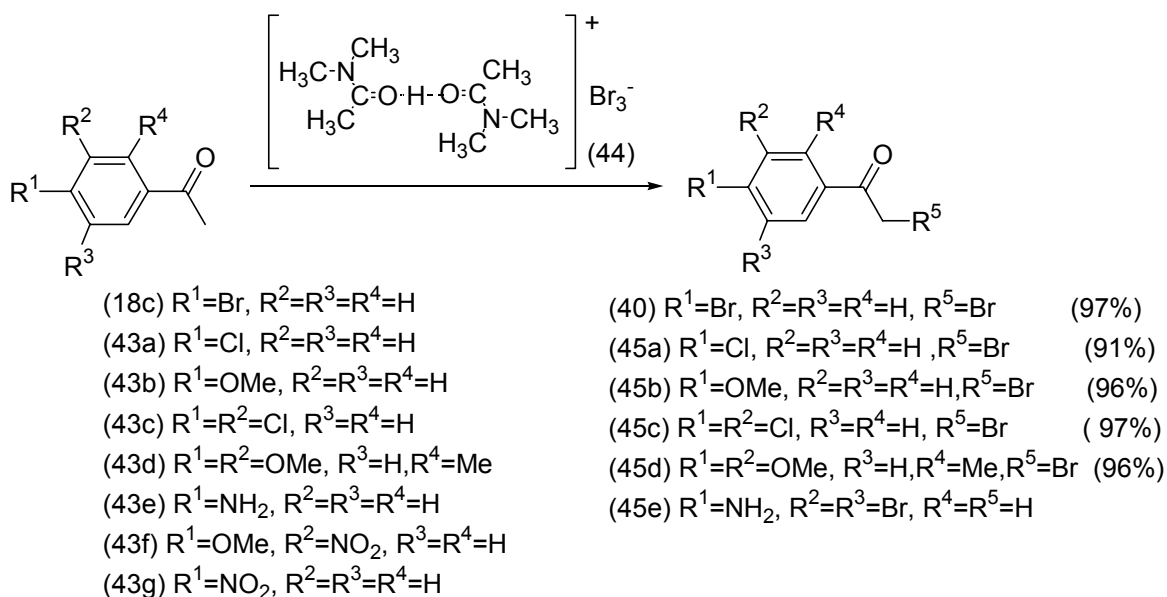
Схема 15



Реакция не сопровождается побочными процессами (бромированием в ядро), гидроксифенацилбромиды (42а-с) получают с хорошими выходами.

Для селективного бромирования кетонов часто используется комплексно связанный бром. В работе [52] в качестве бромлирующего агента используется система: $\text{Br}_2\text{--CO}(\text{NH}_2)_2\text{--CH}_3\text{COOH}$. Особенно эффективным оказался дибромбромат бис(диметилацетамид)водорода (44) (схема 16) [53]:

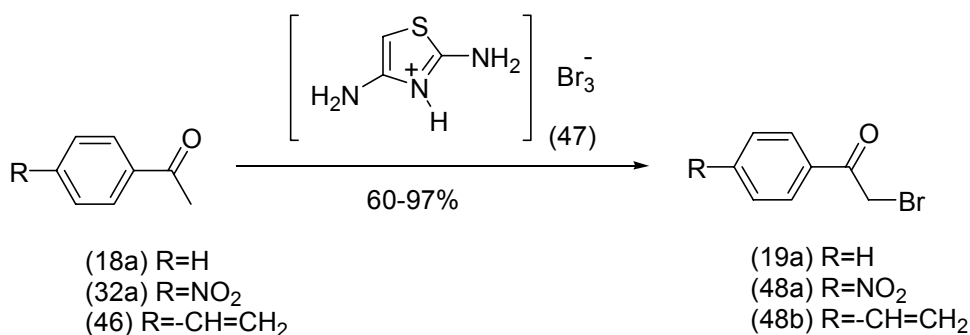
Схема 16



С этим реагентом метиларилкетоны (18с),(43а-е) реагируют гладко с образованием соответствующих фенацилбромидов (40),(45а-д). Установлено, что 4-нитро- и 3-нитро-4-метоксиацетофеноны (43f), (43g) не бромруются в этих условиях, а 4-аминоацетофенон (43е) бромруется в ядро с образованием 3,5-дибром-4-аминоацетофенона (45е)(выход не указан). В другой работе [54] в качестве бромлирующего реагента используется бромид 4-диметиламинопиридиния.

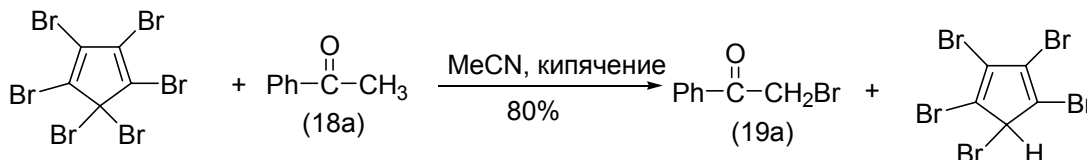
Селективным агентом бромирования кетонов (18а),(32а),(46) до фенацилбромидов (19а), (48а,б) является гидротрибромид 2,4-диамино-1,3-тиазола (47) (схема 17)[55]:

Схема 17



Для α -бromирования кетонa используются также реагенты, содержащие ковалентно связанный бром. Например, гексабромциклопентадиен в кипящем ацетонитриле легко бромидует ацетофенон (18a) до бромидa (19a) по схеме 18 [56]:

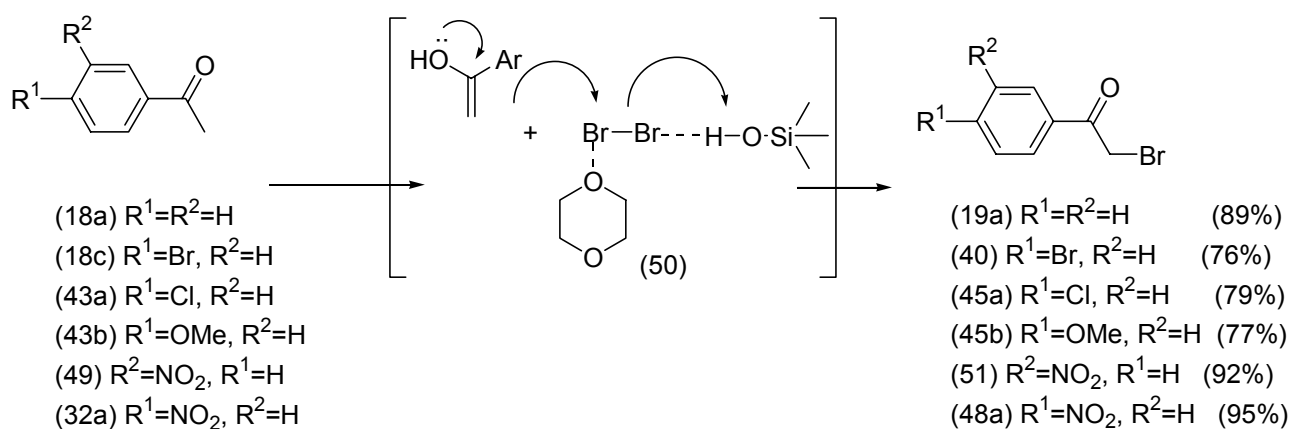
Схема 18



Если в качестве бромидующего агента использовать 5,5-дибром-2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан (кислота Мельдрума), то реакция протекает в эфире при комнатной температуре с повышением выхода целевого продукта (19a) до 83% [57]. В другой работе [58] бромидующими агентами являлись 2-броммалонитрил и 2-бром-2-циано-N,N-диметилацетамид, причем более эффективным оказался последний (выход фенацилбромидa (19a) 66%). N-Бромсахарин также предложен в качестве бромидующего агента [59], однако он оказался мало пригодным для синтеза бромидa (19a), выход которого не превышает 25 %.

В последнее время в органическом синтезе используются реагенты на твердой минеральной подложке. Реагенты, иммобилизованные на пористой подложке, имеют ряд преимуществ по сравнению с обычными реагентами в жидкой фазе, так как хорошая дисперсия на активной поверхности приводит к повышению реакционной способности [47]. Для синтеза фенацилбромидов (19a),(40),(45a,b),(48a),(51) наиболее подходящей твердой подложкой оказался силикагель при бромировании диоксандибромидом (50). SiO₂ как кислотный агент, играет двойную роль: способствует енолизации кетона и гетеролитическому разрыву связи Br – Br (схема 19):

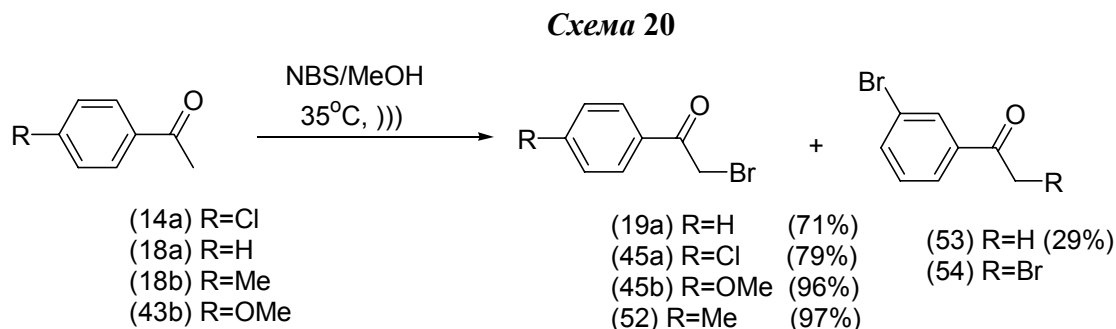
Схема 19



Выходы конечных продуктов полученных на основе ацетофенонов (18a,c), (43a,b),(32a), (49) несколько уступают приведенным выше на схеме 16. В другой работе [60]

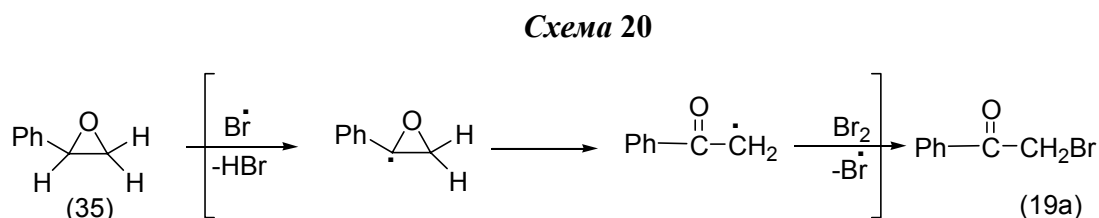
для бромирования кетонов в α -положение в качестве твердой подложки использовался сополимер стирола с 4-винилпиридином.

Ацетофеноны (14a),(18a,b),(43b) реагируют с N-бромсукцинимидом в метаноле при облучении ультразвуком с образованием α -бромацетофенонов (19a), (45b,c) и (52) (схема 20) [61].

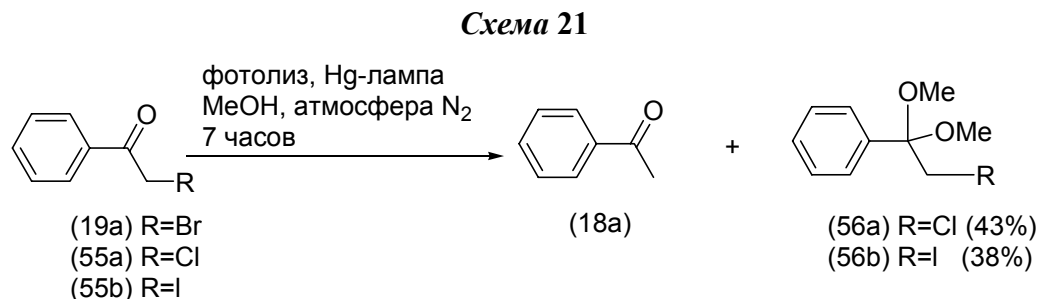


Авторы обнаружили, что добавление эквимольного количества *n*-толуолсульфокислоты при бромировании ацетофенона (18a) приводит к смеси (19a) и продукта бромирования в ядро (53), тогда как формирование дибромида (54) не происходит.

Еще один способ синтеза α -бромкетона (19a) (выход 85%) состоит во взаимодействии эпоксида (35) с бромом в растворе эфира или CCl_4 при УФ-облучении [62]. Предполагается радикальный механизм реакции, представленно на схеме 20:



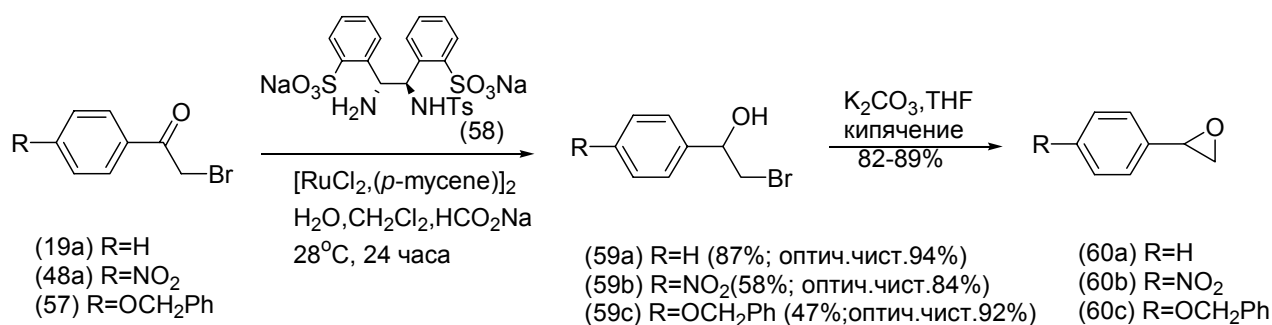
С другой стороны авторы [63] установили ретро реакцию формирования ацетофенона (18a): при фотолизе ртутной лампой 2%-ный метанольный раствор фенацил бромида (19a) с 50%-выходом превращается в (18a) (схема 21).



В аналогичных условиях, фенацил хлорид (55a) и фенацил йодид (55b) наряду с метилкетонном (18a) (выход 42% и 53%, соответственно) дают и диметилкетали (56a) и (56b), соответственно.

Фенацил бромиды (19a),(48a),(57) явились исходными в синтезе энантиомерных окисей (60a-с) через бромгидрины (59a-с) (схема 22) [64].

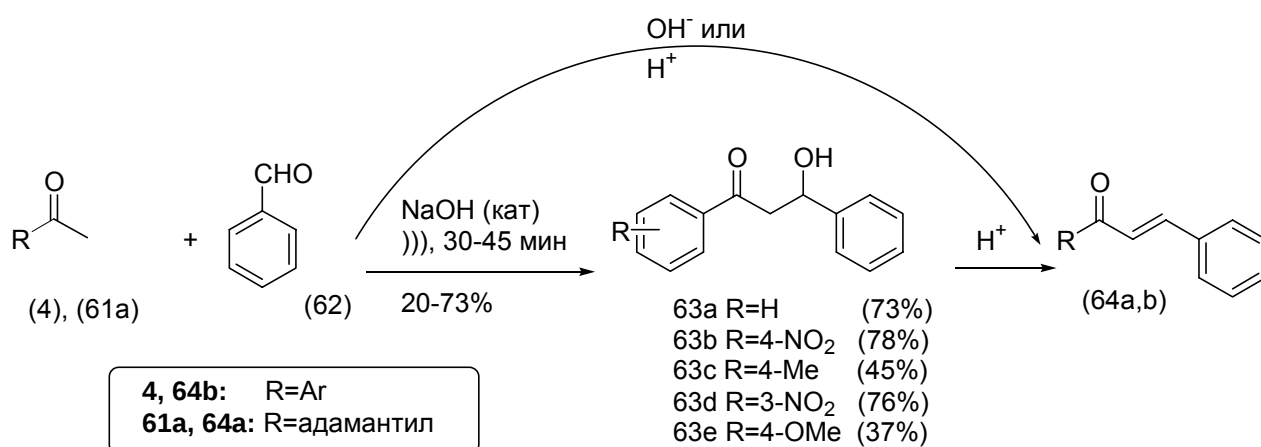
Схема 22



Для энантиоселективного восстановления кетогрупп фенацил бромидов использовался рутениевый комплекс хирального производного этилендиамина (58) в водном растворе формиата натрия, однако авторы не указали конфигурацию формирующегося асимметрического атома углерода.

Бензилиденацетофеноны, входящие в состав природных пигментов, часто называют халконами. Последние известны издавна и широко представлены не только в природе, но и среди синтетических продуктов с различными видами свойств [65-70]. Основным методом синтеза халконов (64b) и аналогично построенных α,β -ненасыщенных кетонов (64a) является реакция Кляйзена-Шмидта, т.е. взаимодействие метилкетонов (4), (61a) и бензальдегида (62), протекающее в присутствии водноспиртовой щелочи через альдоли (63) (схема 23) [71,72].

Схема 23

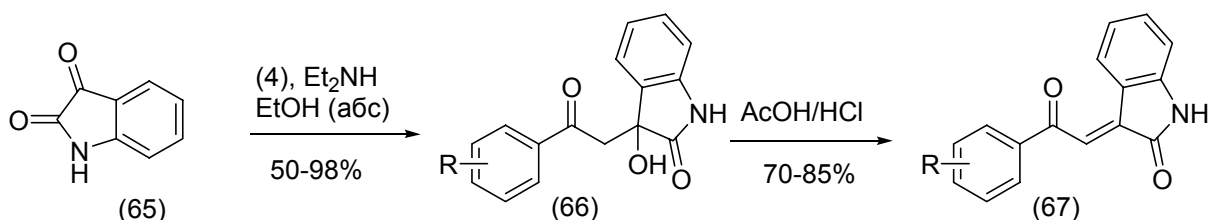


При синтезе полифторированных халконов рекомендовано использовать 1.5%-ную щелочь, так как более высокая ее концентрация катализирует побочные процессы [73].

Описан также катализируемый кислотой синтез (63b) [74]. Он актуален в случаях, когда имеют дело *o*-замещенными халконами, содержащими чувствительные к действию щелочей функциональные группы. Возможно проведение реакции и на поверхности твердых носителей [75]. Во всех случаях метильная группа веществ (4), (61a) выполняла роль метиленового компонента. Недавно появилось сообщение, что для направленного синтеза альдолей (63a-e) следует использовать ультразвуковое облучение [76].

Для синтеза альдолей (66) на основе индолдиона-2,3 (65) и ацетофенонов (4) использовали реакцию Кневенагеля (схема 24) [77,78].

Схема 24



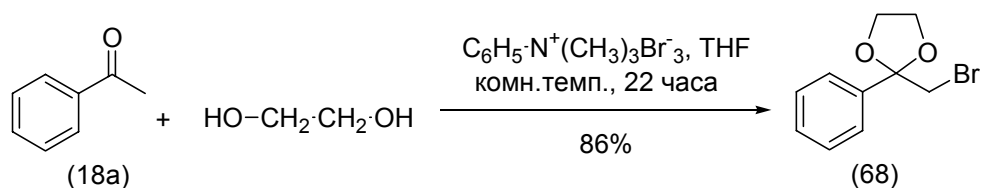
Дегидратация спиртов (66) до 1,3-дигидро-(2-фенил-2-оксоэтилиден)-2*H*-индол-2-онов (67) положена в основу синтеза ингибиторов развития *Plasmodium falciparum* [79].

1.3 Продукты первичных превращений кето- и метильной групп ацетофенонов и аналогично построенных веществ.

α -Бромкетали карбонильных соединений являются ценными синтонами в синтезе ряда практически важных веществ, например, фунгицидов [12-14, 80-84]. Возможны несколько путей синтеза α -бромдиоксоланов: 1) бромирование кетонов в α -положение и последующая их реакция с 1,2-алкандиолами; 2) кетализация и затем бромирование; 3) одновременное проведение этих двух процессов. Синтез фенацилбромидов и 1,3-диоксоланов подробно описан в предыдущих разделах, поэтому здесь будут рассмотрены только методы прямого синтеза α -бромкеталей на основе ацетофенонов, или косвенным путем: бромированием диоксоланов или кетализации α -бромкетонов.

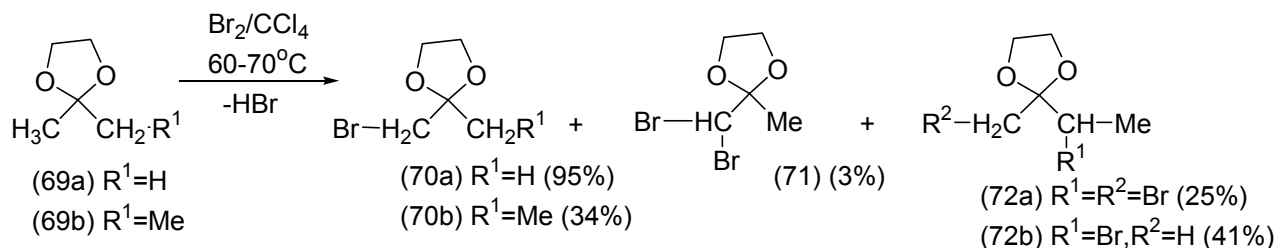
В работе [85] описывается одnoreакторное (one pot) бромацетилирование кетона (18a) при действии этиленгликоля и трибромида фенилтриметиламмония (схема 25).

Схема 25



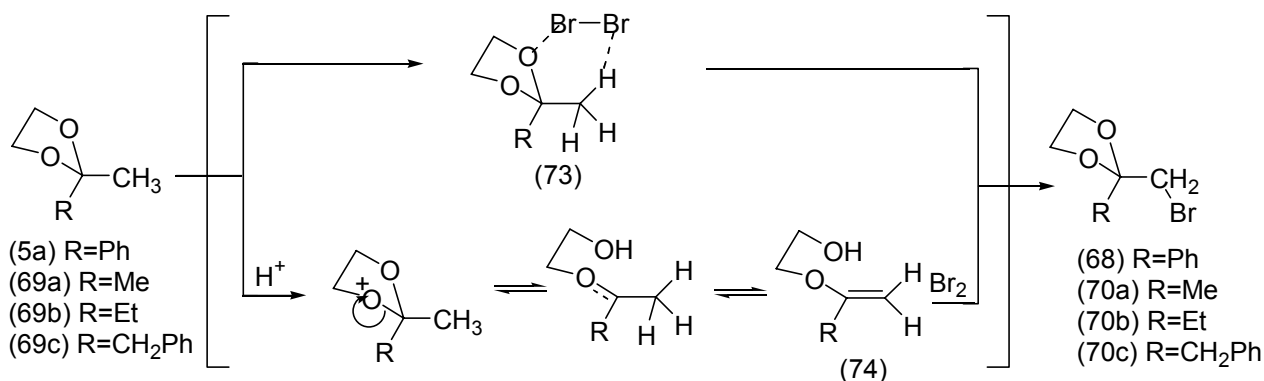
Выход 2-бромметил-2-фенил-1,3-диоксолана (68) составляет 86%. Селективность процесса авторы связывают с меньшей электрофильностью бромлирующего агента по сравнению с молекулярным бромом. Последний использовался для прямого бромирования 2,2-диметил-, 2-метил-2-этил-1,3-диоксоланов (69a,b) по схеме 26 [86].

Схема 25



В указанных условиях исходное (69a) при взаимодействии с Br_2 дает 2-бромметил-2-метил-1,3-диоксолан (70a) с примесью 2-дибромметил-2-метил-1,3-диоксолана (71). В случае (69b) реакция протекает более сложно давая смесь 2-бромметил-2-этил-1,3-диоксолана (70b), 2-бромметил-2-(1-бромэтил)-1,3-диоксолана (72a) и 2-(1-бромэтил)-2-метил-1,3-диоксолана (72b). Предполагается, что в ходе реакции образуется комплекс (73), в котором нуклеофильный атом брома ориентирован на протон в α -положение боковой цепи (схема 26). В ходе реакции комплекс (73) распадается с отщеплением молекулы HBr и образованием 2-(1-бромалкил)-1,3-диоксоланов (70a,b).

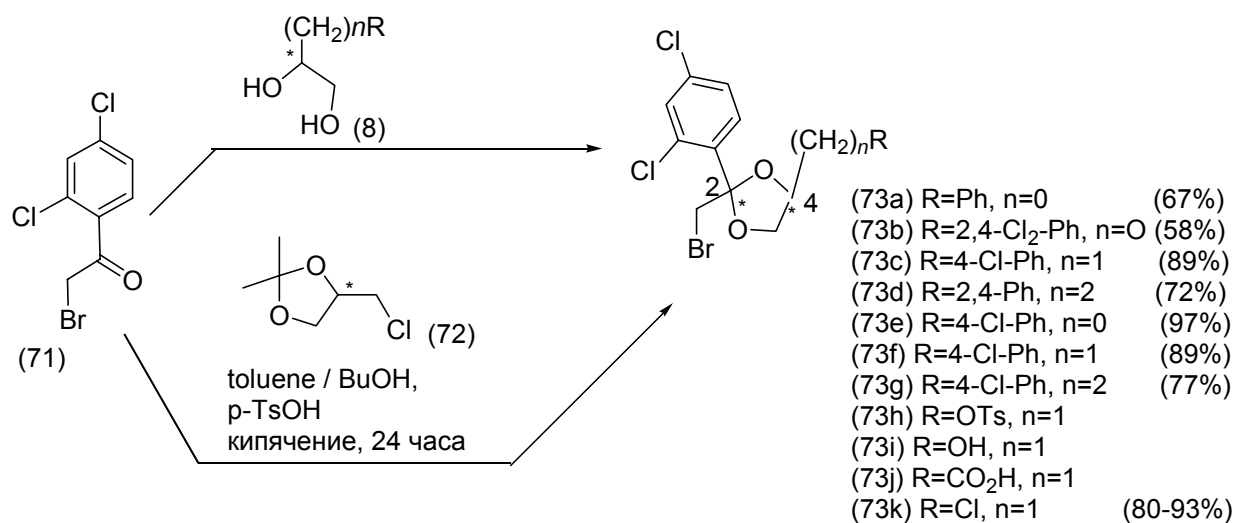
Схема 26



Другие авторы [87,88] полагают, что бромирование (69c) протекает через катализируемую кислотой стадию образования винилоксиэтанола-1 (74), с последующим присоединением Br_2 по двойной связи до (70c). при замене брома на фенилтриметиламмоний трибромид удастся повысить выход вещества (68) с 54% до 76%.

В синтезе бромидов (73a-j) можно исходить из вещества (71) и соответствующих диолов (8) (схема 27) [84].

Схема 27

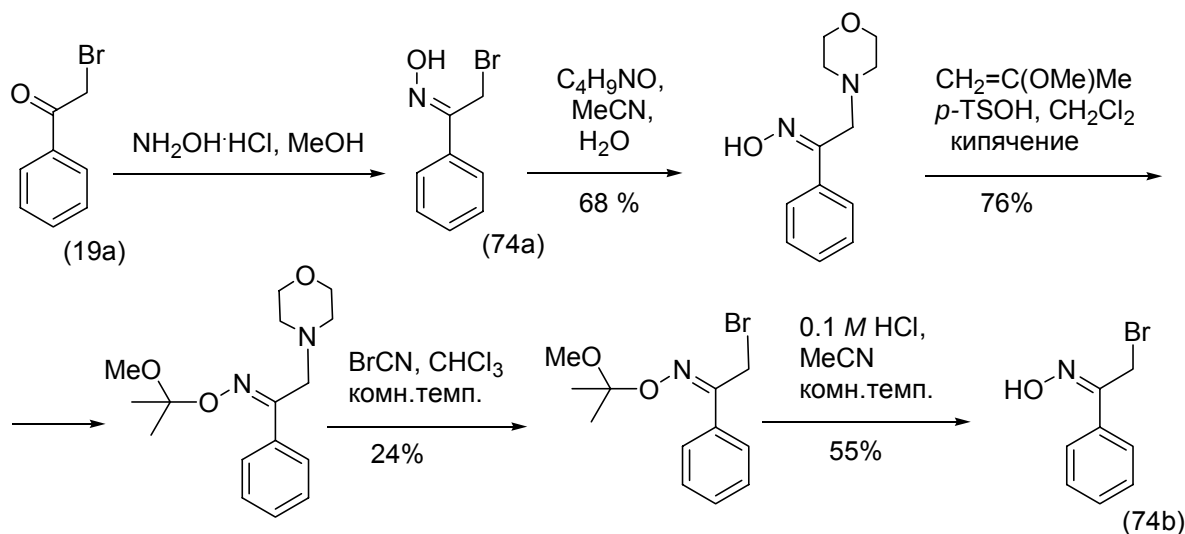


Установлено, что катализируемое *n*-толуолсульфокислотой формирование диоксоланового цикла проходит при кипячении в смеси бензола и *n*-бутанола. В отсутствие последнего продукты не образуются, или получают с низкими выходами. Разделение диастереоизомеров по C2 и C4 атомам продукта (73h-j) возможно осуществить при использовании липаз [83].

В синтезе оптически активных продуктов (73k) исходили из бромкетона (71) и энантимерно чистых R-и S-хлоридов (72) в условиях транскетализации [82]. Попытки авторов осуществить синтез аддуктов (73k) при конденсации кетона (71) с энантимерно чистыми эпихлоргидринами, аналогично работе [89], не увенчались успехом.

В заключение следует упомянуть работу, по синтезу Z- и E-кетосимов (74a,b) (схема 28), предлагаемых в качестве реагентов для модификации энзимов [90].

Схема 28



1.4 Синтез гетероатомных и гетероциклических соединений на основе ацетофенонов и аналогично построенных веществ

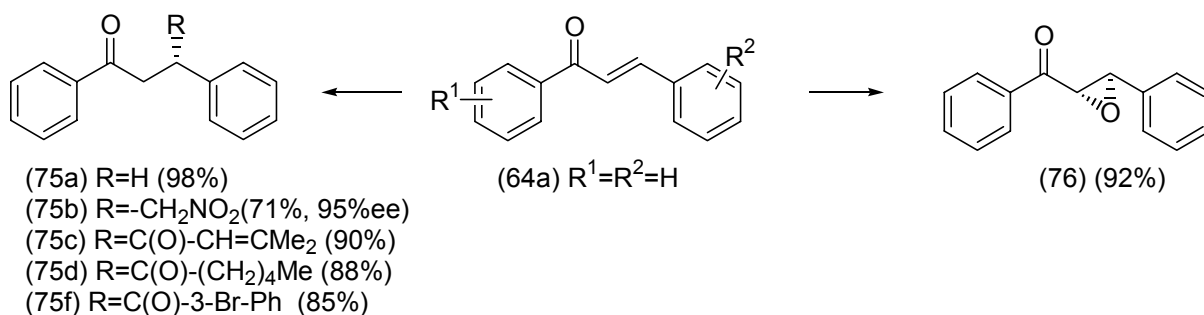
Вопросы синтеза гетероциклических соединений на основе продуктов первичных превращений ацетофенонов и аналогично построенных веществ достаточно подробно рассмотрены в обзоре [46] и монографиях [65,91]. Поэтому в этом разделе мы остановимся на наиболее важных и новых данных, касающихся синтеза гетероатомных и гетероциклических соединений с практически важными свойствами.

Судя по литературным данным, в последнее время усилия исследователей направлены на поиск новых приложений известных органических соединений, в том числе и халконов.

1.4.1 Синтезы на основе халконов

Как было отмечено выше, халконам и флаваноидам присущи разные виды биоактивности, в том числе и анти-туберкулезная [92]. Другие авторы показали, что обнаруженная ингибирующая способность склеивания лейкоцитов халконов (64) полностью теряется при переходе к дигидрохалконам (75a) (схема 29) [67].

Схема 29

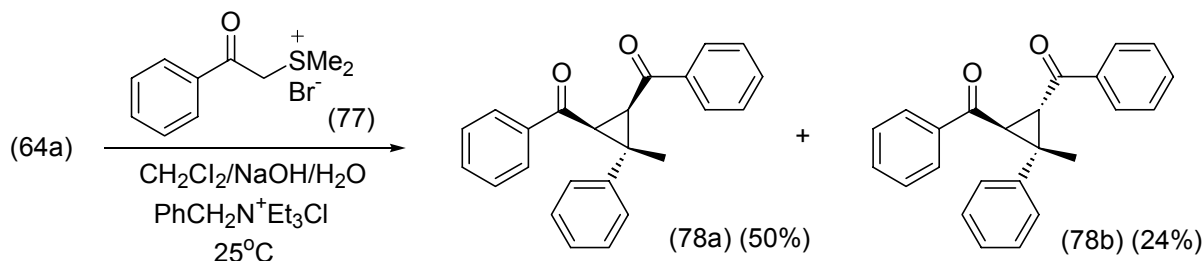


Однако, большинство публикаций посвящено результатам тех превращений, в которых принимает участие α,β -ненасыщенная система халконов (64). Например, для синтеза энантиомерно чистого кетона (75b) используют реакцию 1,4-присоединения нитрометана к халкону (64a) в присутствии асимметрического катализатора [93].

Микроволновое облучение смеси халкона (64a) с алифатическими или ароматическими альдегидами на поверхности Al₂O₃ в присутствии эквимольного количества бромида 5-(2-гидроксиэтил)-1,3-тиазола и DBU способствует образованию с высокими выходами 1,4-дикетоаддуктов (75c-f) [94]. Описано также асимметрическое эпоксицирование халкона (64a) до окиси (76) [95-97].

Халкон (64a) выступил в качестве модели для изучения возможности синтеза 1,2-дибензоил-3-метил-3-фенилциклопропанов (78a,b) в условиях межфазного катализа (схема 30) [98].

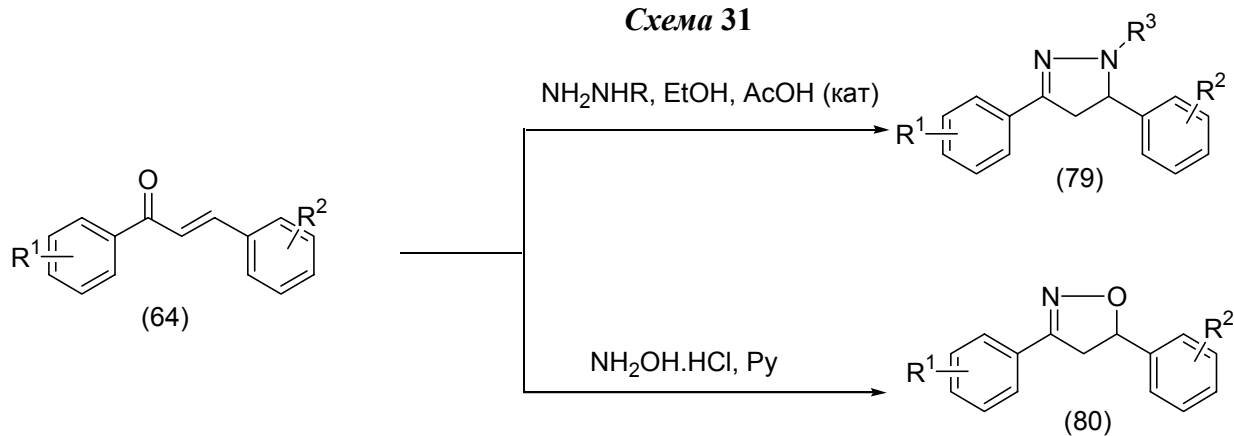
Схема 30



Циклопропанирование активированной двойной связи при помощи ильда серы, генерируемого *in situ* из соли (77), проходит с преимущественным образованием 1,2-дибензоилциклопропана (78a).

Среди продуктов гетероциклизации халконов следует отметить пиразолины (79) и изоксазолины (80), получаемые при взаимодействии халконов с гидразингидратом, монозамещенными гидразинами, и гидроксиламином, соответственно, по приведенной ниже схеме 31 [99-104].

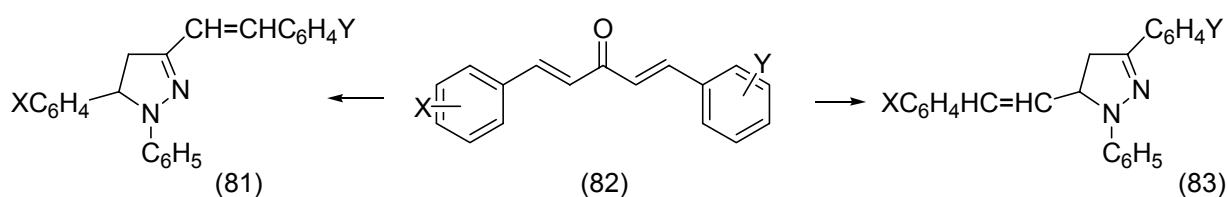
Схема 31



С фенилгидразином халконы (64) вначале образуют фенилгидразоны, которые, далее перегруппировываются в пиразолины (79) ($\text{R}^3=\text{Ph}$) при кипячении в уксусной кислоте [102]. Наличие электронодонорных групп в любой фенильной группе халкона делает фенилгидразон нестабильным, и его можно выделить только в редких случаях. Электроноакцепторные группы стабилизируют промежуточный фенилгидразон. В большинстве этих исследований фенилгидразоны были получены при комнатной температуре в уксусной кислоте или спирте, содержащем немного уксусной кислоты.

Изучение влияния различных заместителей в арильном радикале на образование пиразолина было проведено на несимметричных дибензальацетонах $\text{XC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{COCH}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{Y}$ (82) и фенилгидразине (схема 32)[105].

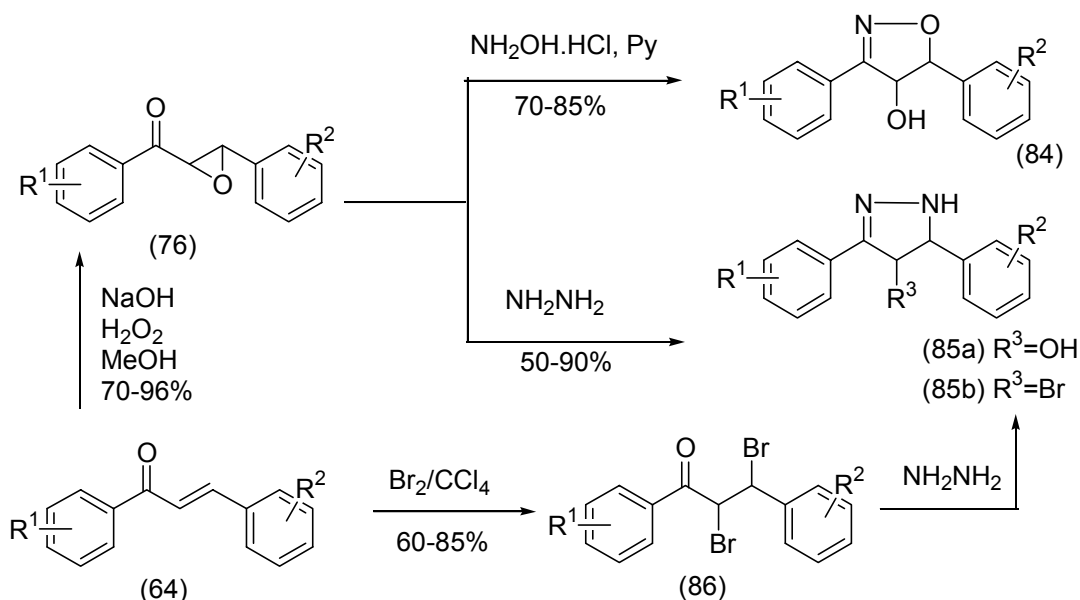
Схема 32



Установлено, что в случае X равно OR или NR₂, а Y=H циклизация идет в сторону формирования пиразолина (81), тогда как если X=NO₂ или галоген, а Y=H, то процесс идет преимущественно в сторону формирования вещества (83).

Для синтеза 4-замещенных изоксазолинов (84) или пиразолинов (85) вместо α,β-непредельных кетонов (64) иногда используются их α-окиси (76), или дибромиды (86) (схема 33) [65,101].

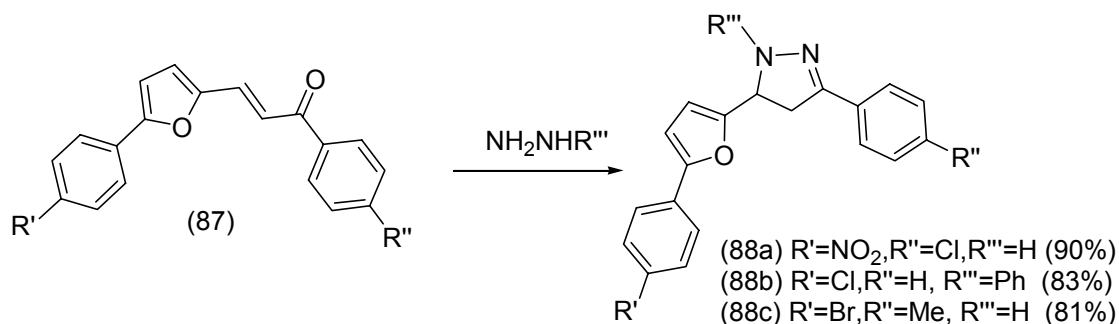
Схема 33



Вещества (84) и (85a,b) как правило неустойчивы, и переходят в соответствующие дифенилизоксазолы и дифенилпиразолы, используемые как анальгетики, мышечные релаксанты, жаропонижающие и антигипертензивные средства. Среди синтезированных 3,5-дифенил-2-пиразолинов и 1,3,5-трифенил-2-пиразолинов обнаружена вещества с антидепрессивной активностью [103,104].

Для синтеза биологически активных веществ кроме халконов использовались 1-арил-3-(5-арил-2-фурил)-2-пропен-1-оны (87) полученные конденсацией 5-арилфурфурола с ацетофенонами, которые далее вводились в реакцию с гидразингидратом или фенилгидразином по схеме 34 [106].

Схема 34



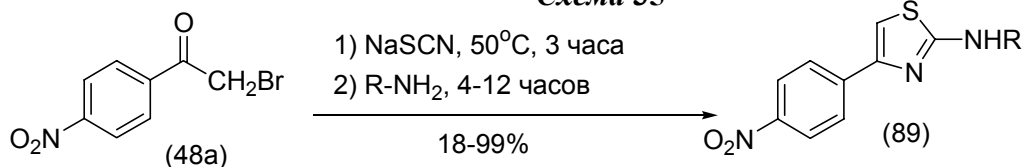
В результате был получен ряд арилфурил-2-пиразолинов (88), обладающих антибактериальной активностью.

1.4.2 Синтезы на основе фенацилгалогенидов

Вопросы синтеза органических веществ на основе α -галогенкетонов подробно рассмотрены в обзорных работах [46, 107, 108]. Поэтому в этом разделе мы кратко остановимся на наиболее важных и новых данных, касающихся синтеза различных гетероциклов. В первую очередь отметим методы синтеза тиазолов, так как многие из них обладают потенциальной фармакологической активностью: среди них есть диуретики, антигистаминные, антипаразитарные, жаропонижающие и противовирусные препараты. Тиазольный цикл входит в состав витамина B_1 , пенициллина, фермента кокарбоксилазы и других природных веществ [109]. Меркаптотиазолы применяются в качестве ускорителей вулканизации каучука, для синтеза различных сульфамидных и противотуберкулезных препаратов.

Одним из лучших методов получения тиазолов является метод Ганча, основанный на реакции тиамидов с α -галогенкарбонильными соединениями [46,109]. Для синтеза 2-аминотиазолов используются и другие реагенты. Например, предложен двухстадийный метод синтеза N-замещенных 2-аминотиазолов (89) из α -бромкетона (48a), роданида натрия и первичных аминов по схеме 35[110].

Схема 35

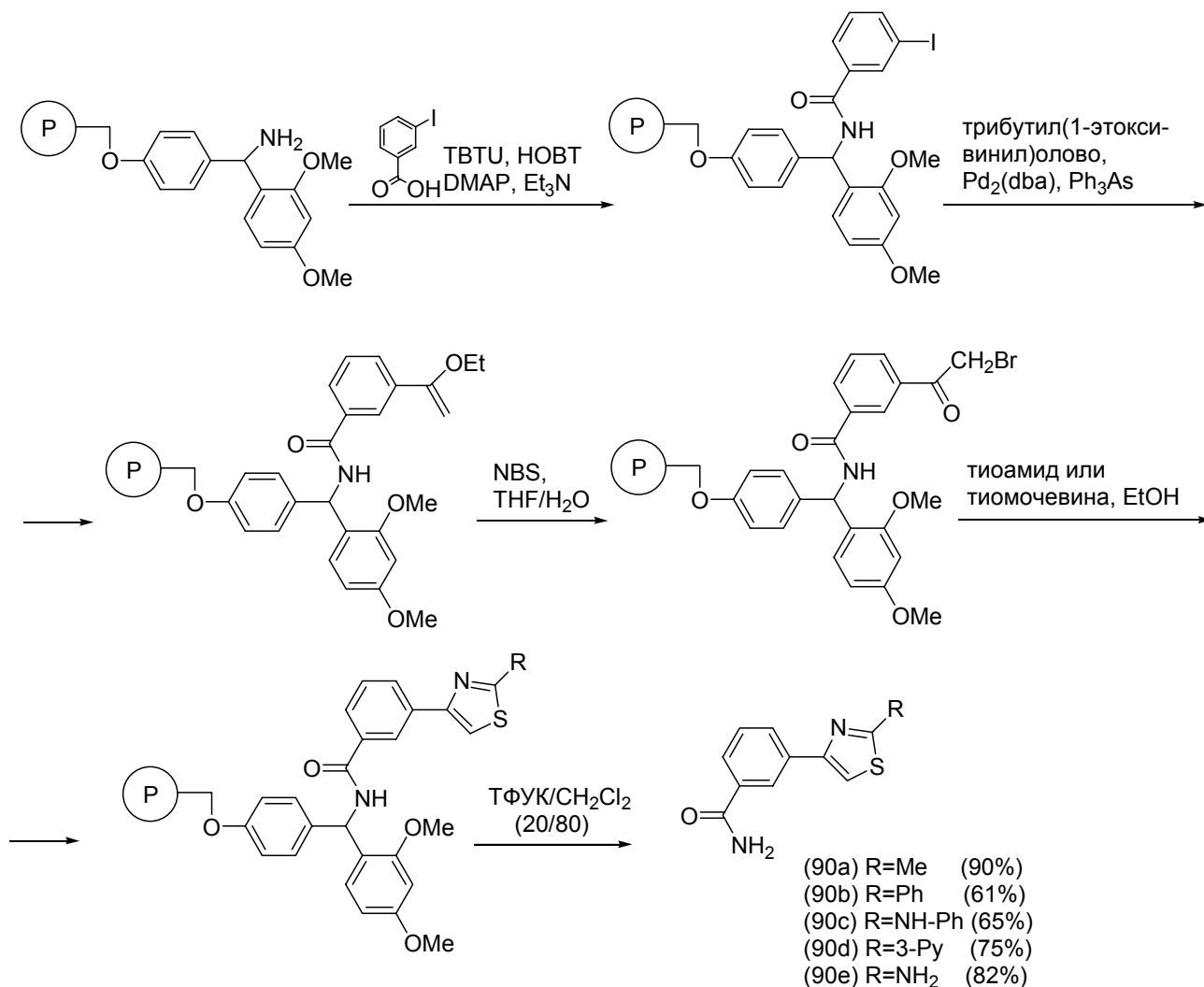


Селективность реакции снижается с увеличением числа заместителей при α -углеродном атоме амина. В случае анилина получен максимальный выход продукта (89)

(99%). Наиболее подходящим растворителем является этанол, тогда как ДМФА и ацетонитрил дают плохие результаты.

В последнее время широкое распространение получили синтезы на твердой подложке.

Схема 36

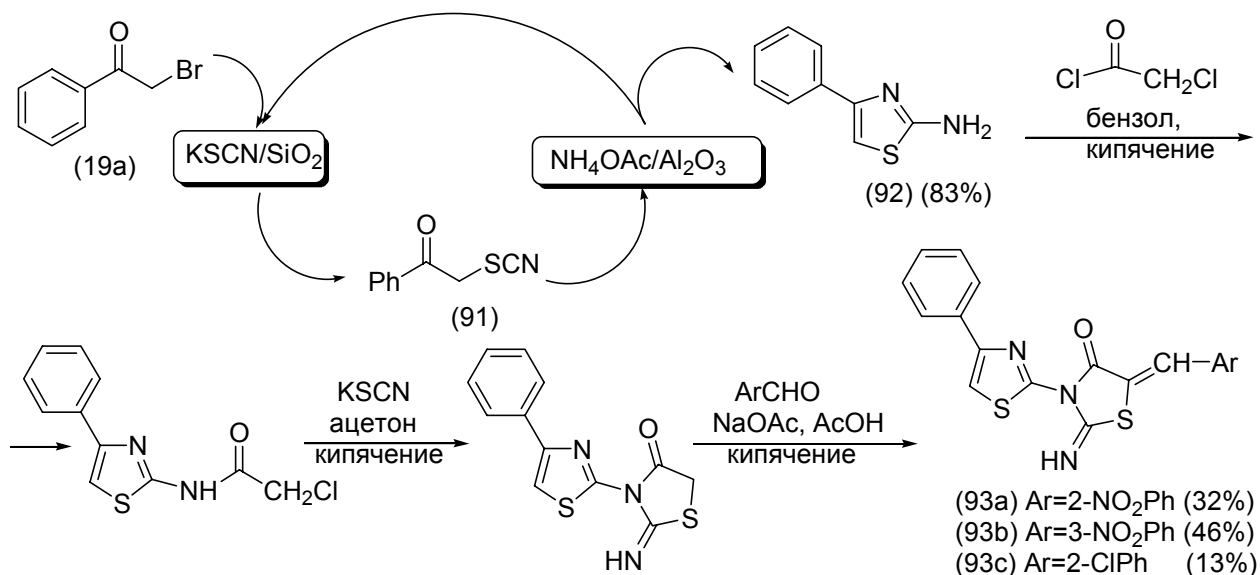


В работе [111] 3-иодбензойная кислота связывалась по карбоксильной группе с полистирольной подложкой, затем вводилась в реакцию с трибутил-(2-этоксвинил)-оловом в присутствии палладиевого катализатора. Образовавшийся продукт далее превращался в фенацилбромид, который реагировал с тиамином или тиомочевинной, и образовавшиеся тиазолы (90а-е) снимались с полимерной подложки действием трифторуксусной кислоты (схема 36).

Описан также одnoreакторный метод синтеза 2-аминотиазола (92) по схеме 37[112]. Роданид калия наносят на силикагель, а ацетат аммония – на оксид алюминия. Оба реагента смешивают в бензоле с фенацилбромидом (19а). На поверхности силикагеля фенацилбромид реагирует с роданидом калия до тиоцианатокарбонильного соединения (91), которое реагирует далее с ацетатом аммония на поверхности оксида алюминия. Таким путем удастся

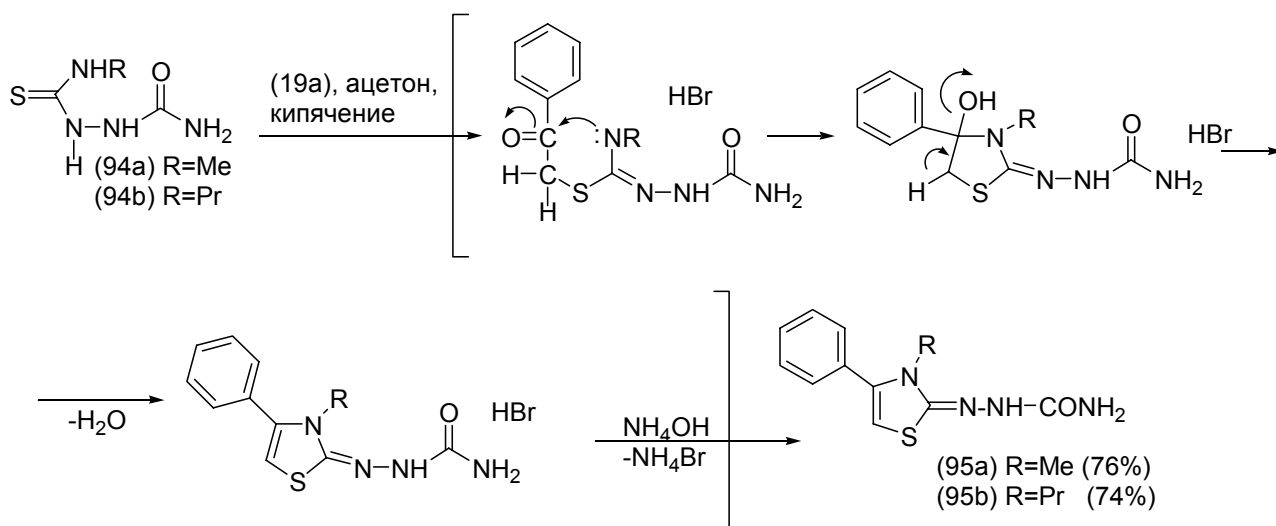
предотвратить нежелательную реакцию роданида калия с ацетатом аммония и провести двухстадийную реакцию в одном реакторе. Для производных тиазолидин-4-она (93а-с), синтезированных на основе аминотиазола (92) обнаружена антифунгицидная активность [113].

Схема 37



α -Галогенкетон (19а) вступает в реакцию циклизации с производными 1-алкил-2-тиобиурета (94а,б) по схеме 38 [114]:

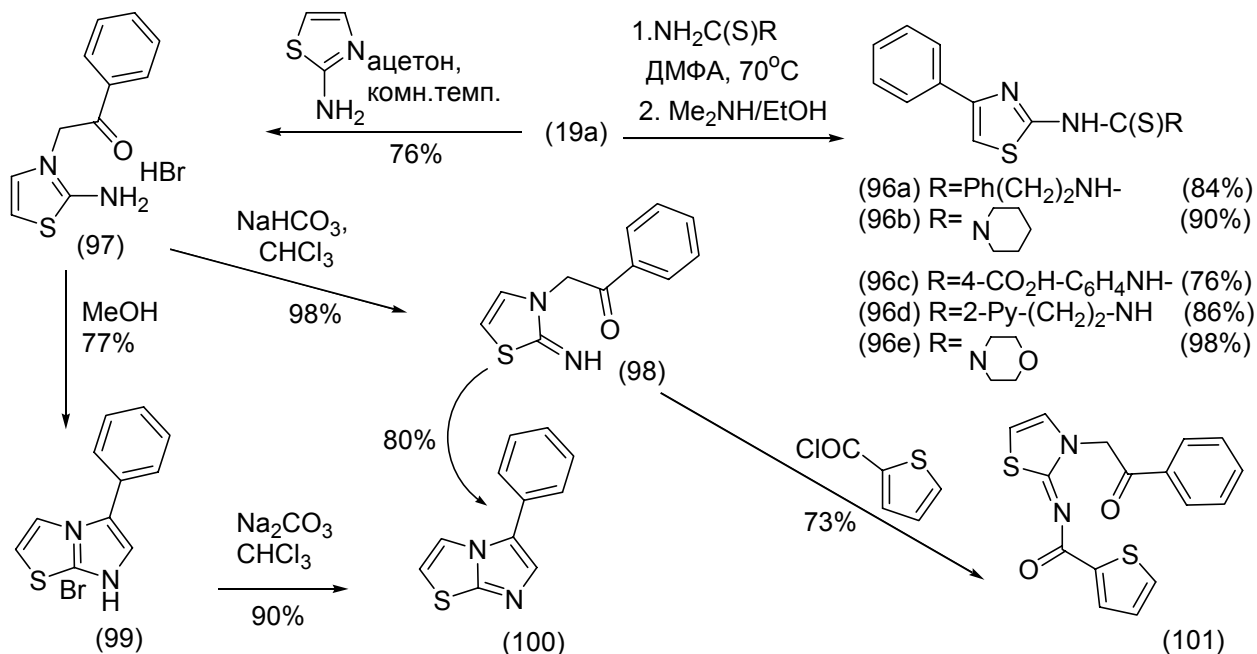
Схема 38



В результате этой реакции образуются 3-алкил-4-фенил-2-семикарбазоно- Δ^4 -тиазолины (95а,б). Подтверждением такого пути этого превращения является тот факт, что в продуктах реакции не обнаружены фрагменты $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ или $=\text{N}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}_2$.

Комбинаторный метод синтеза молекулярных библиотек 2-аминотиазолов (96a-e) основан на использовании ДМФА как растворителя и диметиламина как акцептора HBr (схема 39) [115].

Схема 39

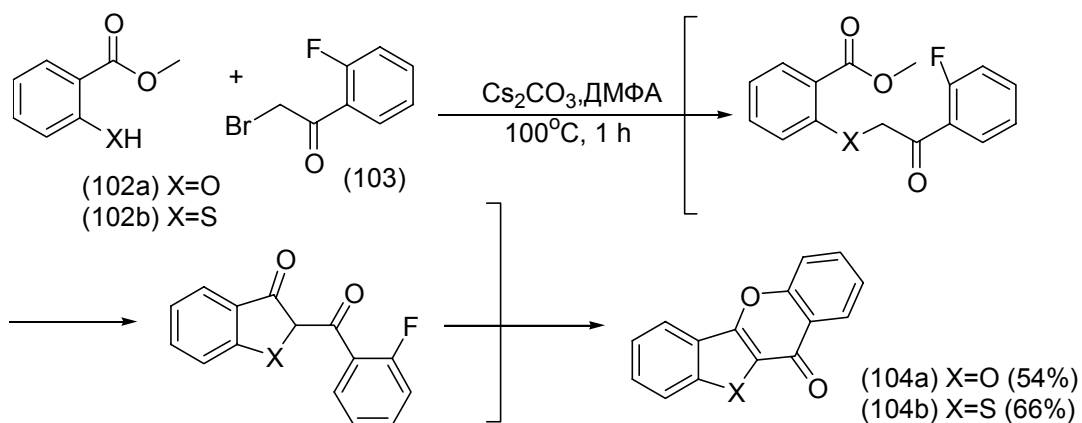


Авторы приводят чистоту продуктов реакции (см. схему), но не указывают выходы дизамещенных тиомочевин (96).

В синтезе имидазо[2,1-*b*]тиазолов (99), (100) исходили из бромкетона (19a) и 2-аминотиазола [116]. Процесс проходит через формирование тиазолиевой соли (97), использованной для синтеза иминов (98) и (101).

Однореакторный синтез 5,11-диокса- и 5-окса-11-тиобензо[*b*]флуорен-10-онов (104a,b) основан на конденсации *o*-фтор- α -бромацетофенона (103) и эфиров салициловой (102a) или тиосалициловой кислот (102b), соответственно (схема 40)[117].

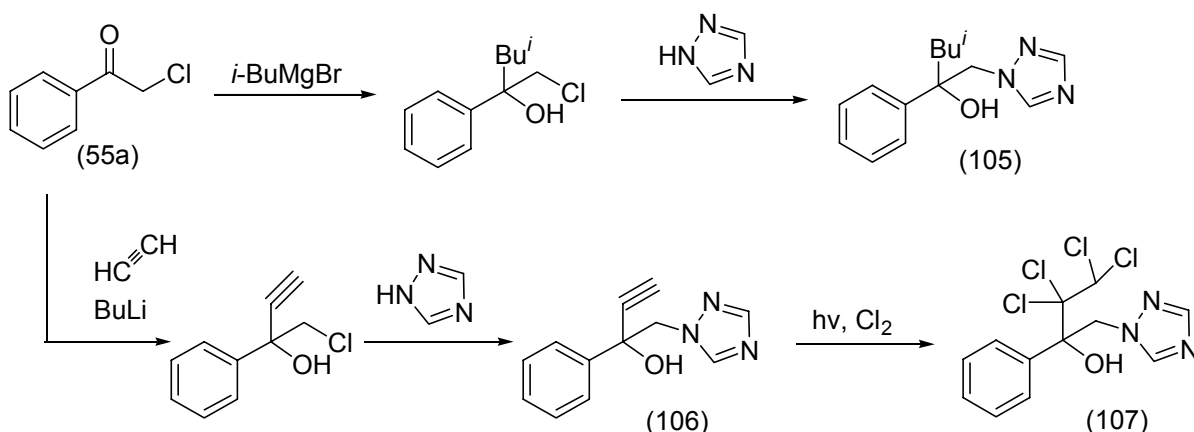
Схема 40



Реакция проходит под действием карбоната цезия в растворе ДМФА. Попытки авторов приготовления азотсодержащего аналога в указанных условиях завершились неудачей.

В заключение следует отметить синтез 1*H*-1,2,4-триазилилалканолола (105) по схеме 41[118,119].

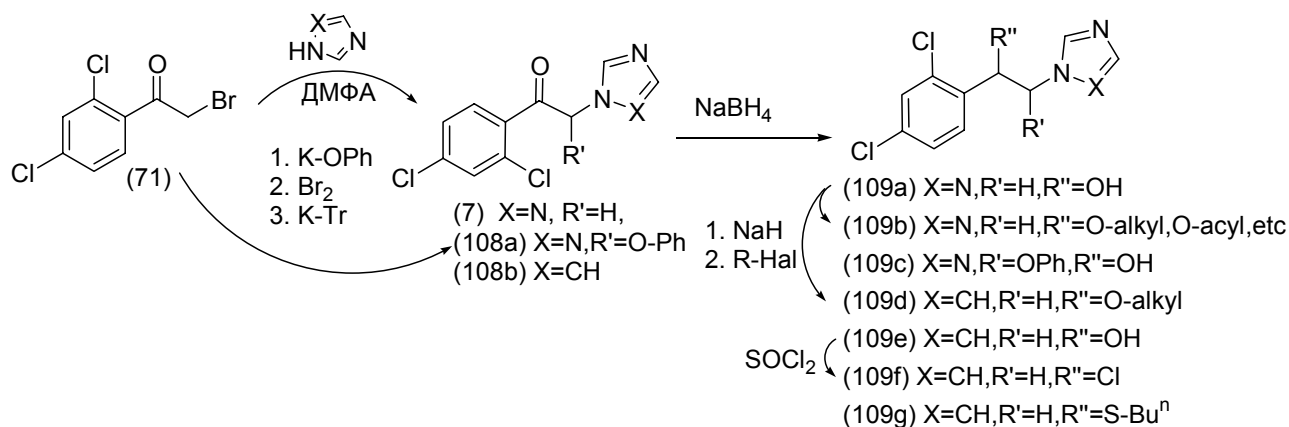
Схема 41



Для приготовления тетрахлорпроизводного (107) можно исходить из алкина (106), получаемого в две стадии из хлоркетона (55a) [120].

2,4-Дихлорфенил(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)кетон (7), легко получаемый конденсацией ω-фенацилбромида (71) с 1*H*-1,2,4-триазолом, восстанавливали до спирта (109a) и далее превращали в простые и сложные эфиры (109b) [121-124] по схеме 42.

Схема 42

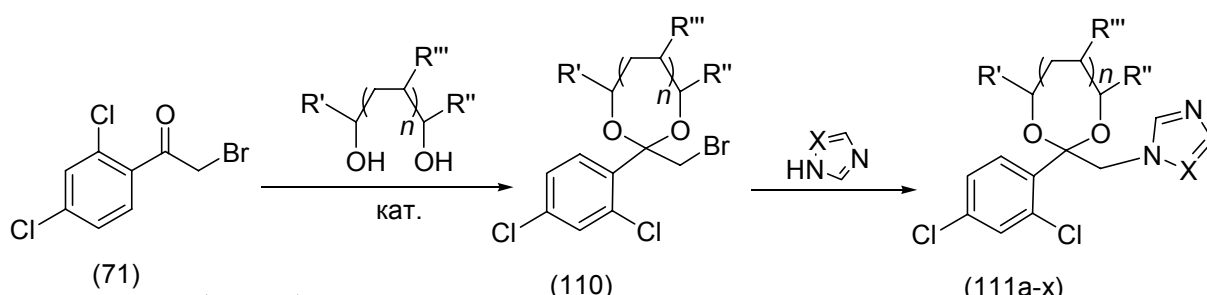


Приготовление производного (109c) включает предварительный синтез эфира (108a) [125]. Аналогичный подход был использован и в синтезе имидазолов (109d) через кетон (108b) [126,127]. Известен [128] также тиоэфир (109g) - продукт конденсации бутилмеркаптана с хлоридом (109e). Последний получали по стандартной методике из спирта (109e).

1.4.3 Синтезы на основе α -бромкеталей

α -Бромкетали ацетофенонов являются промежуточными соединениями в синтезе практически важных препаратов используемых в сельском хозяйстве и медицине. Анализ литературных данных показывает, что наиболее активными являются вещества с 2,4-дихлорфенильным фрагментом [12-16, 129-131]. Данные продукты (111a-x) были синтезированы в основном из кетона (71) через α -бромкетали (110) по схеме 43 [132].

Схема 43

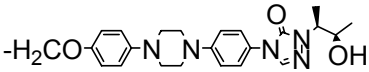
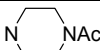
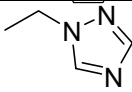
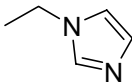
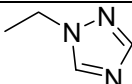
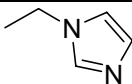


Гомологи (111a-x) и ссылки на соответствующие литературные источники даны в таблице 1.

Таблица 1

Азолил-2-метил-1,3-диоксоланы

№	R'	R''	R'''	X	n	Литературный источник
1	2	3	4	5	6	7
111a	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	N	0	133
111b	H	-CH ₂ OH	H	CH	0	134,135
111c	H	H	Et	CH	1	136
111d	H	4-Cl-C ₆ H ₄ -	H	CH	0	137-139
111e	H	4-Me-C ₆ H ₄ -	H	CH	0	137
111f	H	4-F-C ₆ H ₄ -	H	CH	0	137
111g	H	2-Cl-C ₆ H ₄ -	H	CH	0	137
111h	H	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -	H	CH	0	137
111i	H	2-Br-C ₆ H ₄ -	H	CH	0	137
111j	H	Et	H	CH	0	138
111k	H	-CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH	0	140,141
111l	H	-CH ₂ -O-C(O)C ₆ H ₅	H	CH	0	142
111m	H	H	H	N	4	143

1	2	3	4	5	6	7
111n	H		H	N	0	15
111o	H	Me	H	N	0	144
111p	H	-CH ₂ -O-CH ₂ -C ₆ H ₅	H	N	0	145
111q	H	-CH ₂ -O-CH ₃	H	N	0	145
111r	H	-CH ₂ -OH	H	N	0	145
111s	H	-CH ₂ -O-CH ₂ -(4-Cl-C ₆ H ₄)	H	N	0	146
111t	H	-CH ₂ OC ₆ H ₄ - 	H	CH	0	147
111u	H		H	N	0	148
111v	H		H	N	0	148
111w	H		H	H	0	148
111x	H		H	H	0	148

Из приведенных данных вытекает, что вопросам получения на основе ацетофенонов промежуточных соединений, пригодных для синтеза гетероатомных, в том числе гетероциклических органических веществ уделено достаточно большое внимание. Однако, не исследованы пути одnoreакторного синтеза α -бромкеталей на основе 2,4-дихлорацетофенона. Отсутствуют данные по синтезу S-фенацильных эфиров и соответствующих кеталей 5-арил-1,3,4-оксадиазолов, которые представляют интерес для изучения антимикобактериальной активности. Кроме того, интересно изучить зависимость физиологической активности N-фенацилзамещенных β -этиленкеталей изатина от природы заместителя фенацильного фрагмента. Переход от α -бромпроизводных 1*H*-1,2,4-триазол-1-илметилкетонов до соответствующих 5-(арил)-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-1,3-тиазол-2-аминов может открыть путь к биологически активным веществам.

Учитывая сказанное выше, разработка новых путей синтеза гетероциклических соединений на основе легкодоступных ацетофенонов остается актуальной и перспективной. Ее решению и посвящена настоящая работа. Полученные данные обсуждаются в следующей главе.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

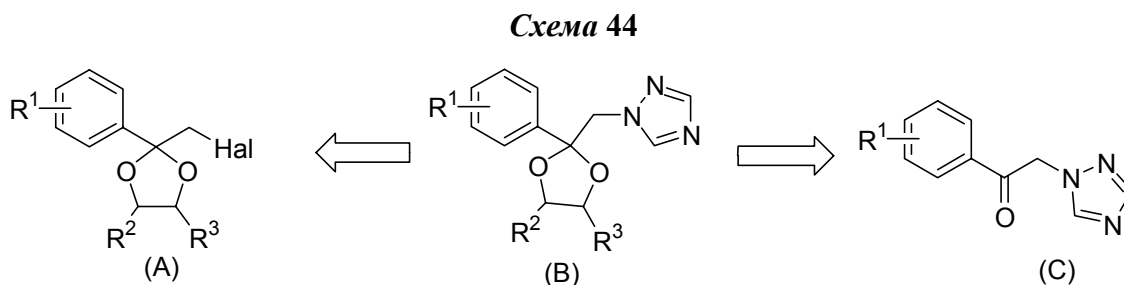
Глава 2. СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И ИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ НА ОСНОВЕ АЦЕТОФЕНОНОВ

Из литературного обзора видно, что сведений о способах синтеза органических соединений на основе ацетофенонов, пригодных для построения гетероциклических физиологически активных веществ, достаточно много. Однако, анализ литературных данных показал, что исследования по синтезу веществ с практически важными свойствами на основе ацетофенонов до сих пор являются перспективными. Этому и посвящена работа.

2.1 Исследование путей синтеза замещенных 1,2,4-триазолов и их предшественников

Открытие высокой биоактивности замещенных азолов привело к интенсивному поиску в ряду этих соединений и как результат, к разработке новых интересных препаратов.

Как было отмечено выше, отдельный интерес представляют производные 1*H*-1,2,4-триазола, нашедшие применение в сельском хозяйстве в качестве системных фунгицидов [149-152], в числе которых находятся 1,3-диоксоланы арил-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)кетонов (В) (схема 44).



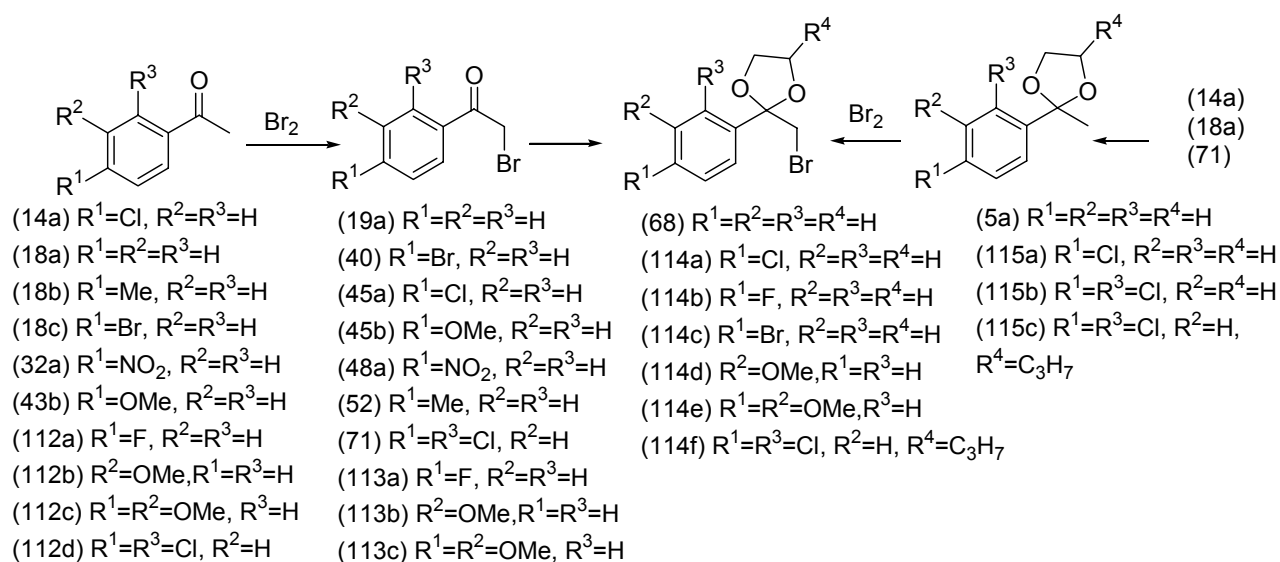
Как видно из приведенной ретро-схемы, продукты (В) могут быть синтезированы либо алкилированием 1*H*-1,2,4-триазола галогенидами (А), либо кетализацией кетонов (С). К началу наших исследований в литературе имелись лишь отрывочные данные по синтезу веществ структуры (В). Большинство публикаций являются патентами, и как правило, синтеза таких соединений описываются лишь схематично.

Нами исследовались рациональные пути синтеза веществ (А),(С) и использование их в качестве синтонов для получения гетероциклических физиологически активных веществ, в том числе продуктов (В). Результаты наших исследований представлены ниже.

2.1.1. Синтез 1,3-диоксоланов и их предшественников

В литературе представлены ограниченные данные о синтезе 1,3-диоксоланов структуры (110). В этой связи нами исследовались альтернативные пути синтеза 2-бромометил-2-фенил-1,3-диоксоланов (68) и (114a-f) согласно схеме 45 [153-163].

Схема 45



При изучении пути (18a)→(19a)→(68) выяснилось, что бромирование (18a) в бензоле при 20-30⁰С протекает гладко, а продуктом реакции (85%) является известный бромид (19a) [49,50]. Установлено, что кетализация (19a) до продукта (68) в присутствии *p*-толуолсульфокислоты требует не менее чем 2-х кратного избытка гликоля. Спектральные характеристики вещества (68)(выход 60%) полностью совпали с литературными [85].

По альтернативному пути (18a)→(5a)→(68) кетализация кетона (18a) до (5a) проходит за 6 часов при небольшом избытке (см. эксперимент) этиленгликоля с тем же катализатором (выход 98%). Строение подтверждается спектральными данными и элементным анализом. Согласно спектральным данным в его молекуле присутствуют 1,3-диоксолановая группировка, метильная группа и ароматическое кольцо. Бромирование метилдиоксолана (5a) в растворе бензола протекает с не высоким выходом (28%) давая вещество, спектральные и аналитические характеристики которого полностью совпадают с установленными для (68). Из полученных данных видно, что первый путь по сравнению со вторым более рационален (общий выход 51% и 27%, соответственно)

В синтезе бромдиоксолана (114a) можно исходить из диоксолана (115a). Установлено, что бромирование последнего в бензоле дает целевой продукт с выходом 69%. Структура продукта (114a) подтверждается спектральными данными. В его ИК-спектре имеются

интенсивные полосы при 1020-1245 см⁻¹, принадлежащие 1,3-диоксолановой группе, а ПМР-спектре наряду с четырехпротонным мультиплетным сигналом при 7.09-7.76 м.д. (ароматика), наблюдаются два синглетных сигнала: четырехпротонный при 4.10 м.д. (диоксолан), и двухпротонный метиленовой группы при 4.04 м.д. Общий выход продукта (112a) составил 69%.

При бромировании ацетофенонов (18c),(112a), 112d) не было отмечено различий в выходе продуктов (110a),(114b),(114c) по сравнению с (68) и (114a) (см. эксперимент). Отмечено, что в случае 4-нитроацетофенона (32a) выход известного [47] бромида (48a) составил (90%). Бромирование 4-метилацетофенона (18b) молекулярным бромом проходит достаточно селективно (выход 88%) и приводит к описанному другими авторами [61] продукту (52).

Нами также исследовалось влияние положения и числа метоксильных групп в ароматическом кольце ацетофенонов (43a), (112b),(112c) на выход ω-фенацилбромидов (45b),(113b,c). Самый высокий выход составил (79%) в случае (113c). Его строение подтверждается наличием характеристичных сигналов в ПМР-спектре: двух метоксильных групп при 3.82 и 3.85 м.д., сигнала двух протонов метиленовой группы при 4.12 м.д. и трех протонный сигнал замещенного бензольного кольца в области 6.90-7.56 м.д. Отличительной чертой ПМР-спектра 4-метоксипроизводного (45b) по сравнению с таковым для (113c) является наличие одного синглетного трехпротонного сигнала метоксильной группы при 3.79 м.д. Это, наряду с данными ИК-спектра и результатами элементного анализа, полностью подтверждает структуру синтезированного продукта (45b). Изменение положения метоксильной группы в ароматическом кольце с 4 на 3 не привело к значительному изменению положения её сигнала в ПМР-спектре вещества (113b)(см. эксперимент). Таким образом, можно заключить, что выход фенацилбромидов (45b),(113b,c) практически не зависит от положения и числа метоксигрупп в ароматическом кольце.

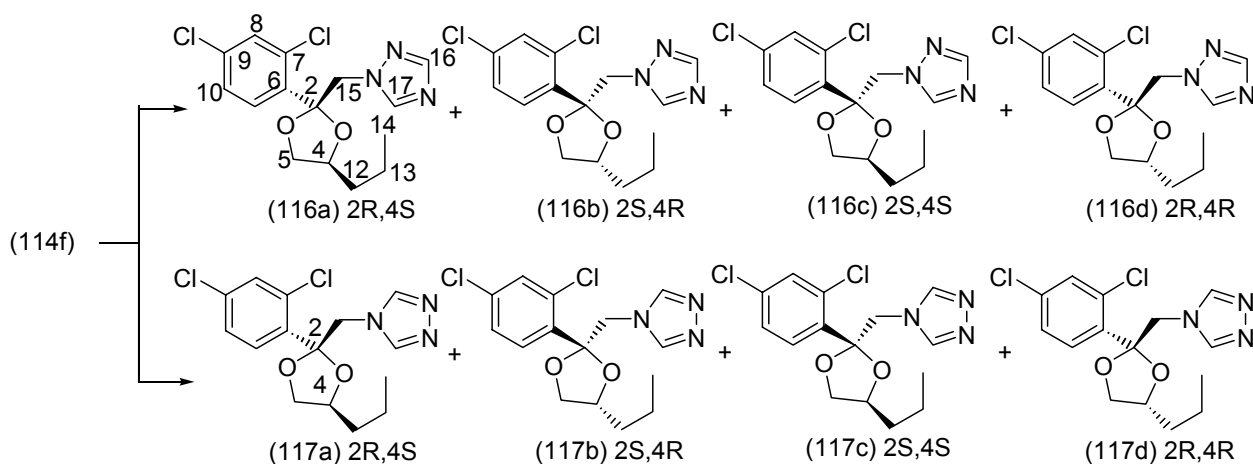
С целью упрощения процесса, представляло интерес провести синтез бромдиоксолана (68) не выделяя промежуточный продукт (19a). Однако введение гликоля сразу после бромирования не приводит к желаемому результату, т.к. в реакционной массе остается значительное количество бромистого водорода, который, вероятно, реагирует с гликолем с образованием бромгидринов, т.е. требуется увеличивать и без того большой избыток гликоля, и выход целевого продукта уменьшается.

При оптимизации стадии кетализации по изучению влияния количества этиленгликоля, установлено, что для успешного завершения реакции достаточно 5% избытка гликоля.

Замена бензола на четыреххлористый углерод не повлияла на выход целевого продукта (68). Аналогичный подход был использован при синтезе 4-пропил-1,3-диоксалана (114f) (общий выход 60%)(см.эксперимент)[160-163]. Последнее вещество является синтоном в синтезе действующего вещества фунгицида «Тилт».

Установлено, что алкилирование 1,2,4-триазола бромидом (114f) в ДМСО в присутствии K_2CO_3 дает смесь изомерных по С-2 и С-4 углеродным атомам 4-пропил-2-(1*H*-1,2,4-триазолил-1метил)-2-(2,4-дихлорфенил)-1,3-диоксоланов (116a-d) с общим выходом (65%) (схема 46)[164].

Схема 46



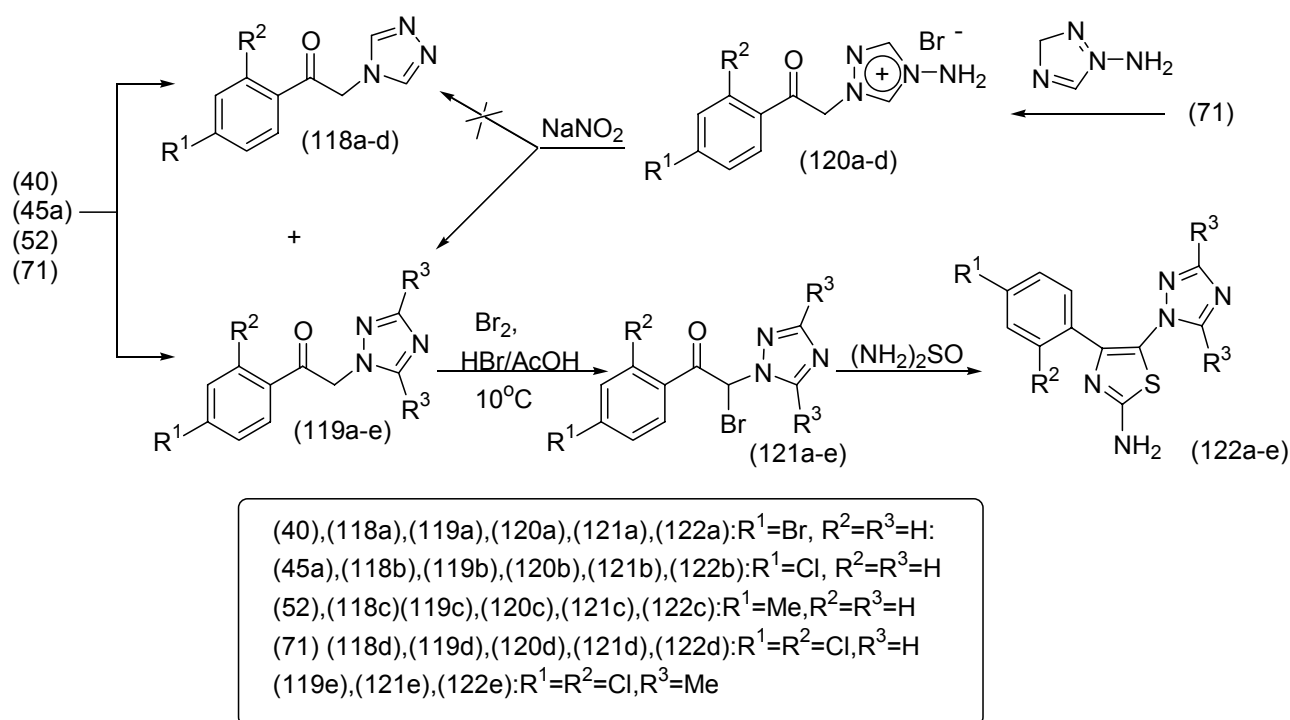
С помощью ГЖХ установлено, что наряду с основным продуктом (116a-d), в смеси присутствует вещество (117a-d) (до 7%). Эти данные хорошо согласуются с данными протонного спектра выделенного образца, где наряду с характеристичными синглетными сигналами 1,2,4-триазольного фрагмента продукта (116a-d) при 7.63 и 8.03 м.д., наблюдается синглетный сигнал триазола (117a-d) при 9.00 м.д., соотношение которых сопоставляет 9:1. Однако, ПМР-спектроскопия не указывала на соотношение изомерных пар (116a,b) и (116c,d), так и (117a,b), (117c,d), соответственно. Ответ на этот вопрос мы получили после анализа спектров ЯМР ^{13}C индивидуальных образцов (116a-d), (117a-d), выделенных после тщательного хроматографирования на колонке с SiO_2 . В спектрах ЯМР ^{13}C все пики сдвоены в соотношении 4:1. В спектре преобладающего изомера (116a-d) в сильном поле присутствуют сигналы пяти атомов углерода: квартетный – при 13.98 м.д. (C-14), три триплетных – при 18.92 м.д. (C-13), 34.48 м.д. (C-12), 70.13 м.д. (C-5) и два дублетных- при 53.94 м.д. (C-15), 76.61 м.д. (C-4). Изменение гетероциклического фрагмента (вещество 117a-d) привело к незначительному смещению сигналов обсужденных выше (116a-d) четырех из пяти углеродных атомов в более слабое поле до 14.03 м.д. (C-14), 19.39 м.д. (C-13), 34.75 м.д.

(C-12), 70.83 м.д. (C-5) и 77.16 м.д. (C-4), в то время как сигнал атома C-15 сместился в более сильное поле до 49.94 м.д. Эти данные с учетом результатов элементного анализа указывают на то, что исследуемые вещества имеют строение (116a-d) и (117a-d), соответственно. Спектральные и аналитические характеристики продукта (116a-d) достаточно хорошо совпали с литературными [133,145,150-152].

Как уже было отмечено на схеме 44, альтернативным подходом к «пропиканазолу» (116a-d) и аналогично построенным веществам может выступить кетализация триазолилметилкетонов структуры (C)(схема 44).

Вещества (119a-e) были синтезированы на основе ω-фенацилбромидов (40),(45a),(52),(71) согласно схеме 47.

Схема 47



Первый подход включал взаимодействие 1,2,4-триазола с (71) аналогично синтезу (116a-d). Однако и в этом случае было отмечено образование смеси 1-N- и 4-N-региоизомеров. Отделить 1-N-изомер (119d) удастся перекристаллизацией из этанола с выходом 56%. Состав и химическое строение продукта (119d) подтверждено данными элементного анализа, ИК- и ПМР-спектрами. Согласно спектральным данным молекула представляет собой несимметричный кетон с 2,4-дихлорзамещенным ароматическим и 1-метилен-4H-1,2,4-триазольным фрагментами.

Образование 4-региоизомера (118d) удастся избежать, если использовать региоспецифичный метод, предложенный сотрудниками нашей лаборатории [165]. Синтез 1-N-замещенных триазилилкетонов (119a-d) включал стадию дезаминирования соответствующих 4-амино-1,2,4-триазилиевых солей (120a-d), получаемых кватернизацией 4-амино-1,2,4-триазола с соответствующим бромкетонами. Наличие донорных метильных групп в 3,5-диметил-1*H*-1,2,4-триазоле не повлияло на ход процесса, и как результат, был выделен (119e) с общим выходом 75%. Отличительной чертой ПМР-спектра (119e) по сравнению с таковым для (119d) является исчезновение синглетных сигналов триазола при 8.02 м.д, 8.53 м.д. и появление двух трехпротонных синглетных сигналов при 2.01 м.д. и 2.19 м.д.

Сравнение этих двух методов, показывает, что первый вариант удобнее, так как он одностадийный, а выход целевых продуктов практически не уступает описанному в литературе. Следует заметить, что наши данные согласуются с результатами других исследователей по изучению реакции алкилирования 1,2,4-триазола [166].

Все наши попытки кетализации (119d) 1,2-пентандиолом с использованием различных катализаторов не привели к 1,3-диоксолану (116a-d).

Неослабевающий интерес к синтезу тиазолов и триазолов связан с новыми видами биологической активности, обнаруживаемой у данных веществ [168-171]. Кроме того, широко известно использование компьютерных программ PASS [172] для прогнозирования различных видов био-активности. Поэтому представляло интерес изучить возможность синтеза соединений с обоими названными гетероциклическими фрагментами, исследовать их био-активность и корреляцию между прогнозом и результатами тестирования.

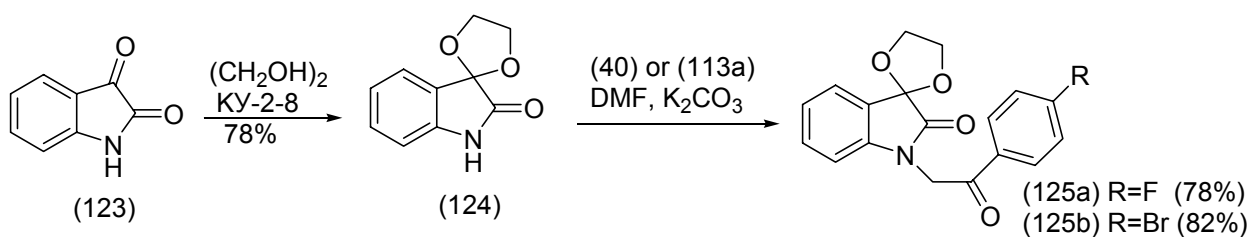
Результатом двухступенчатого перехода (119b)→(121b)→(122b) явился синтез продукта, имеющего в своем составе 2-аминотиазольный, 1,2,4-триазольный и ароматический фрагменты. Строение вещества (122b) подтверждается спектральными данными. В его ИК-спектре имеются интенсивные полосы при 1590 и 1610 см⁻¹, принадлежащие соответственно аминотиазольной и триазольной группам, а в ПМР-спектре - сигналы двух протонов аминогруппы и четырех протонов дизамещенного ароматического кольца. В масс-спектре максимальным является пик молекулярного иона 277 (100%). Кроме него, в спектре присутствуют пики ионов с *m/z* 208 (23%), *m/z* 188 (61%), *m/z* 60 (89%). Аналогичным образом осуществлен синтез 2-аминотиазолов (122a,c-e), спектральные характеристики и физико-химические константы которых представлены в экспериментальной части.

2.1.2. Синтез биологически активных 1,3-диоксоланов 1-N-замещенных изатинов

Широкое распространение производных индола в природе, играющих важную роль в живых системах, а также использование соединений данного класса в качестве лекарственных препаратов, не встречающихся в природе, по-прежнему является стимулом в развитии новых методов синтеза как известных, так и новых производных индола. Синтез пиразолинов конденсацией фенилгидразинов с акролеином, впервые, описанный Фишером и Кневенагелем, а также обнаружение их биологической активности, до сих пор является стимулом для поиска новых веществ данного класса. Особое место занимают *спирооксиндолы*, среди которых обнаружены вещества с различными видами физиологической активности.

Группу биологически активных 1,3-диоксоланов, синтезированных и исследованных нами представляют производные изатина (125a,b) (схема 48)[173-175].

Схема 48



Изатин (123) был переведен в 1,3-диоксолан (124) действием бензольного раствора этиленгликоля в присутствии катионита КУ-2-8. После завершения реакции, последний удаляется фильтрованием, и, может быть использован повторно. Этот процесс запатентован [173]. В ИК-спектре продукта (124) характеристичными являются полосы при 1200,1600 (диоксолан), 3280 (N-H); 1740 (C=O). Фенацилирование амида (124) бромкетонем (113a) проходит с хорошим выходом, давая 1,3-диоксоланокетон (125a), строение которого подтверждено данными элементного анализа, ИК- и ПМР-спектроскопии. Так в протонном спектре характеристичными являются четырехпротонные мультиплетные сигналы: диоксоланового фрагмента в области 4.35-4.55 м.д, изатина при 7.15-7.43 м.д. и фенацильного фрагмента при 7.93-8.04 м.д. Синглетный двухпротонный сигнал метиленовой группы при 4.95 м.д. завершают картину спектра. Отличие спектра ПМР вещества (125b), полученного аналогично (125a), состоит в смещении сигналов протонов фенацильного фрагмента в сильное поле до 7.43-7.63 м.д. по сравнению с сигналами для (125a).

Как и в случае 2-аминотиазолов (122a-e) физиологическая активность веществ (125a,b) была предварительно спрогнозирована с помощью программы PASS [174]. Исследование

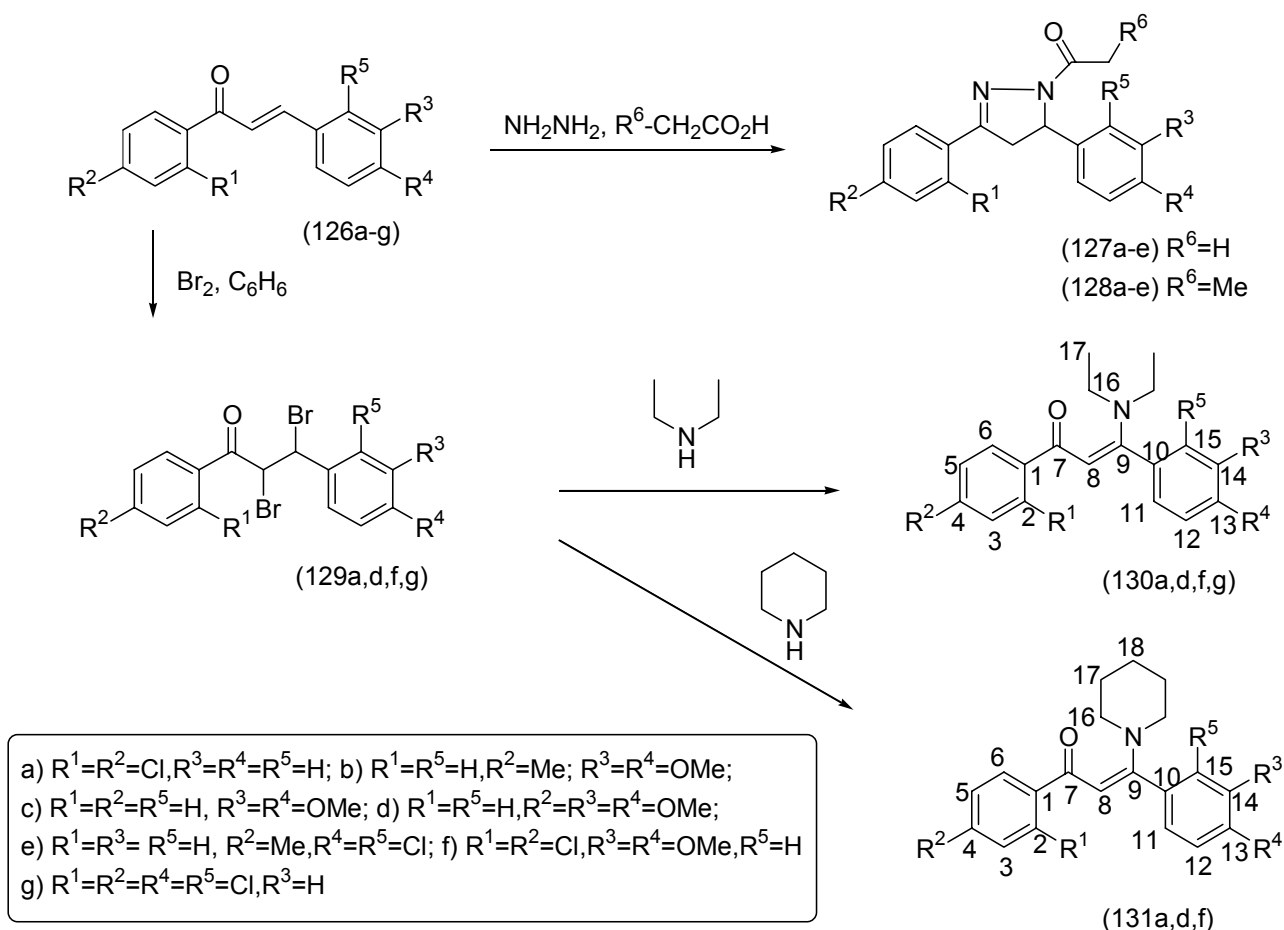
анксиолитической активности синтезированных веществ показало, что (125a) не уступает известному препарату «Медазепам», в то время как (125b) оказался почти в два раза эффективнее [175].

2.2. Синтез новых гетероатомных веществ на основе халконов

Интересную группу гетероатомных органических веществ находящих все большее применение в различных областях человеческой деятельности представляют пиразолины. Как было отмечено, описано много подходов к методам синтеза соединений этой группы.

Известно, что Δ^2 -пиразолины не стабильны [176]. В поисках устойчивых при длительном хранении пиразолинов осуществлен одnoreакторный синтез новых пиразолинов (127a-e) и (128a-e) согласно приведенной ниже схеме 49 [178].

Схема 49



Нагревание 2,4-дихлор- ω -бензилиденацетофенона (126a) с гидразингидратом в уксусной кислоте приводит к образованию 1-N-ацетилпиразолина (127a) (выход 83%). В указанных условиях наряду с замыканием пиразолинового цикла происходит и его

ацилирование. Строение продукта (127a) подтверждается спектральными данными (см. табл. 1). В ИК-спектре вещества (127a) имеются интенсивные полосы при 780-760 см^{-1} и 1670-1655 см^{-1} , принадлежащие дихлорзамещенному ароматическому фрагменту и амидной группе, соответственно, а в ПМР-спектре - характеристичные сигналы ацильной группы, ароматических заместителей и пиразолинового цикла.

Замена уксусной кислоты на пропионовую существенно не влияет на ход реакции и позволяет получить 1-N-пропионилпиразолин (128a). Строение его вытекает из данных спектрального и элементного анализа (см. табл.1 и 2). Согласно этим данным в его молекуле присутствуют два ароматических кольца, сочлененных через пиразолиновый цикл.

Таблица 1

Спектральные характеристики синтезированных соединений (127a-e), (128a-d)

Соединение	ПМР-спектр (δ , м.д., J/Гц)	ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$
1	2	3
127a	2,33(с, 3H, COCH_3), 3,13-3,58 (м, 2H, CH_2), 5,32-5,46(м, 1H, CH), 7,2- 7,82(м, 8H, аром.)	780-760(CI), 1670-1655(CON), 1615-1605 (C=N)
127b	2,29(с, 3H, CH_3), 2,32(с, 3H, COCH_3), 3,10-3,57 (м, 2H, CH_2), 3,72 и 3,74(с, 6H, 2- OCH_3), 5,32-5,46 (м, 1H, CH), 6,68(с, 3H, аром), 7,07-7,17 и 7,50-7,60 (м, 4H, аром.)	1660-1646 (CON), 1620-1600 (C=N)
127c	2,33(с, 3H, COCH_3), 3,12-3,59 (м, 2H, CH_2), 3,71 и 3,73(с, 6H, 2- OCH_3), 5,31-5,45(м, 1H, CH), 6,68(с, 3H, аром), 7,1- 7,50(м, 5H, аром.)	1676-1644 (CON), 1622-1602 (C=N)
*127d	2,36(с, 3H, COCH_3), 2,92-3,2(м, CH_2), 3,78(с, 9H, 3-OMe), 5,36-5,57(м, 1H, CH), 6,73-6,93 и 7,59-7,70(м, 7H, аром.)	1668-1646 (CON), 1623-1603 (C=N)
127e	2,23(с, 3H, CH_3), 2,32(с, 3H, COCH_3), 3,13-3,59 (м, 2H, CH_2), 5,33-5,47(м, 1H, CH), 7,04-7,80(м, 7H, аром.)	1666-1643 (CON), 1620-1600 (C=N)
128a	1,15(т, 3H, $J=7.5$ Гц, CH_3), 2.75 (к, 2H, $J=7.5$ Гц, CH_2), 3,12-3,58 (м, 2H, CH_2), 5,32-5,46(м, 1H, CH), 7,2- 7,82(м, 8H, аром.)	1682-1660 (CON), 1622-1606 (C=N)

1	2	3
128b	1,11(т, 3H, $J=7.5$ Гц, CH ₃), 2.72 (к, 2H, $J=7.5$ Гц, CH ₂) 2,28(с, 3H, CH ₃), 3,12-3,5(м, 2H, CH ₂), 3,71 и 3,73(с, 6H, 2-O-CH ₃), 5,31-5,45(м, 1H, CH) 6,68(с, 3H, аром.), 7,06- 7,16 и 7,49-7,59(2д, 4H, аром.)	1685-1660 (CON), 1625-1600 (C=N)
128с	1,14(т, 3H, $J=7.5$ Гц, CH ₃), 2.74 (к, 2H, $J=7.5$ Гц, CH ₂) 2,28(с, 3H, CH ₃), 3,10-3,5(м, 2H, CH ₂), 3,70 и 3,72(с, 6H, 2-O-CH ₃), 5,31-5,45(м, 1H, CH) 6,69(с, 3H, аром.), 7,06-7,26 и (м, 4H, аром.)	1664-1644 (CON), 1627-1594 (C=N)
**128d	1,15(т, 3H, $J=7.5$ Гц, CH ₃), 2.77 (к, 2H, $J=7.5$ Гц, CH ₂) 3,12-3,59(м, CH ₂), 3,77(с, 9H, 3-OMe), 5,33-5,54(м, 1H, CH), 6,72-6,93 и 7,58-7,69(м, 7H, аром)	1670-1648 (CON), 1630-1610 (C=N)

*Спектр ЯМР ¹³C (127d): 171.23, 161.09, 153.44, 148.97, 148.19, 134.49, 127.91, 123.81, 117.34, 113.90, 111.27, 108.94, 59.36, 55.66, 55.12, 55.06, 42.21, 21.73. **Спектр ЯМР ¹³C (128d): 171.79, 161.02, 153.16, 148.95, 148.14, 134.72, 127.85, 123.92, 117.36, 113.87, 111.29, 108.82, 59.49, 55.63, 55.11, 55.01, 41.99, 27.35, 6.87.

Характерной особенностью ПМР-спектра соединения (128a) является наличие мультиплетных сигналов ароматических протонов в области 7,2-7,82 м.д., пиразолинового кольца при 3,12-3,58 м.д., 5,32-5,46 м.д., двух сигналов этильного фрагмента: триплетного трехпротонного сигнала при 1,15 м.д. и двухпротонного квартета при 2,75 м.д.

Таблица 2

Свойства и характеристики соединений (127a-e), (128a-d)

№ п/п	Брутто формула	Элементный анализ найденно % / вычислено %				Т _{пл} °C (растворитель для кристаллизации)	Выход %
		C	H	Cl	N		
1	2	3	4	5	6	7	8
127a	C ₁₇ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O	61,38/ 61,28	4,30/ 4,23	21,40/ 21,28	8,48/ 8,41	130-131 (2-пропанол)	83%
127b	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃	71,04/ 70,99	6,60/ 6,55	-	8,34/ 8,28	142-143(этанол)	90%
127с	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃	70,41/ 70,35	6,24/ 6,21	-	8,68/ 8,64	133-134 (этанол)	91%

1	2	3	4	5	6	7	8
127d	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄	67,82/ 67,78	6,32/ 6,26	-	8,01/ 7,90	131 (этанол)	87%
127e	C ₁₈ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O	62,36/ 62,26	4,70/ 4,64	20,52/ 20,42	8,12/ 8,07	128-129 (2-пропанол)	84%
128a	C ₁₈ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O	62,32/ 62,26	4,74/ 4,64	20,50/ 20,42	8,12/ 8,07	72-73 (гексан-бензол)	84%
128b	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₃	71,62/ 71,57	6,92/ 6,86		8,02/ 7,95	121-122 (этанол)	89%
128c	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃	80,22/ 70,99	6,65/ 6,55		8,32/ 8,28	105-106 (этанол)	90%
128d	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄	68,52/ 68,46	6,62/ 6,57		7,69/ 7,60	127-128 (этанол)	87%

Использование метилзамещенного в ароматическом кольце халкона (126e) позволило, в условиях, указанных для вещества (126a), синтезировать новый пиразолин (127e). Отличительной чертой ПМР-спектра последнего соединения является наличие характеристичного синглетного трехпротонного сигнала метила при 2,23 м.д.

Показано, что пиразолины с кислородсодержащими заместителями в ароматических кольцах могут быть с успехом синтезированы из соответствующих халконов (127b,c,d). В ИК-спектрах полученных пиразолинов (127b,c,d) и (128b,c,d) присутствуют максимумы амидной при 1668-1653 см⁻¹ и иминной при 1615-1605 см⁻¹ групп, а в спектрах ПМР указанных соединений имеются трехпротонные синглетные сигналы метоксильных групп (см. таб. 1). Кроме того, структура соединений (127d) и (128d) подтверждается и спектрами ЯМР ¹³C. Эти данные в сочетании с результатами элементного анализа однозначно приводят к искомым структурам - продуктам гетероциклизации.

Все полученные соединения оказались кристаллическими продуктами, устойчивыми при длительном хранении.

Таким образом, используя одnoreакторный синтез можно превратить доступные халконы в различные пиразолины с высоким выходом.

Енамины широко используются в органическом синтезе и обычно для их приготовления используют реакцию карбонильных соединений со вторичными аминами в растворе ароматических углеводородов [179,180]. Методы прямого получения енаминов из галогенкетонс на основе α,β-ненасыщенных карбонильных соединений, неизвестны.

Нами исследован вариант получения енаминов (130a-g) и (131a,d,f) исходя из халконов (126a,d,f,g) (схема 49)[181].

Присоединение брома к енонам (126a,d,f,g) в бензоле протекает гладко с образованием соответствующих дибромидов (129a,d,f,g). Конденсация последних с диэтиламино в

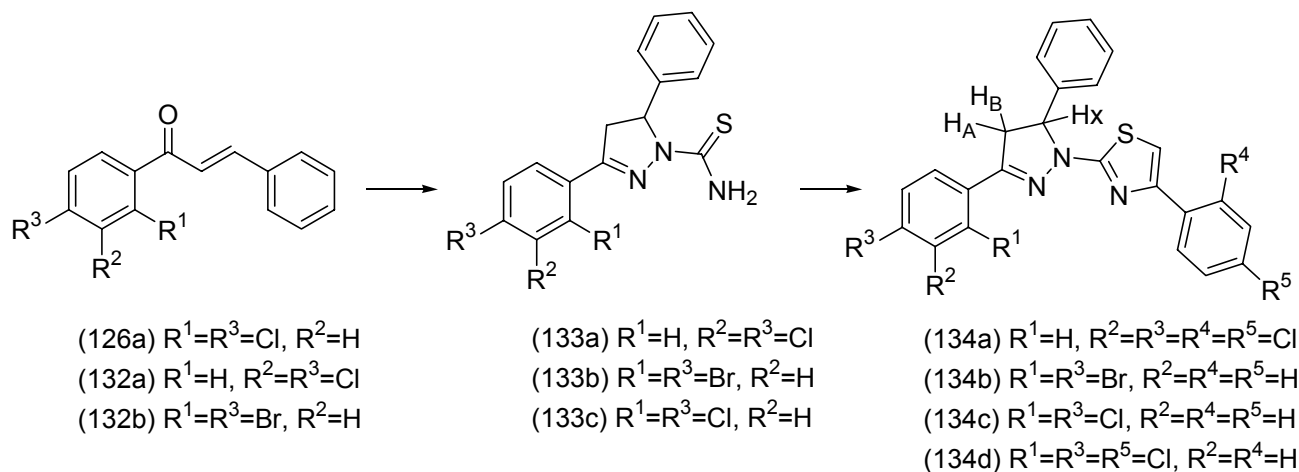
растворе ДМСО приводит к целевым продуктам (130a,d,f,g) в виде смеси Е- и Z-изомеров, о чем свидетельствует двойной набор сигналов в ЯМР ^1H и ^{13}C спектрах. Анализ спектров ЯМР ^1H не позволяет произвести однозначное отнесение синтезированных соединений к структурам с Е- или Z-конфигурацией С-С двойной связи, так как химические сдвиги сигналов протонов винильной группы перекрываются сигналами ароматических протонов. Анализ спектров ЯМР ^{13}C продуктов (130a,d,f,g) показал преобладание интенсивности сигналов (в два раза) ^{13}C (8) и ^{13}C (10) для Е-изомеров, находящихся в более сильном поле по сравнению с аналогичными сигналами Z-изомеров. Полученные данные согласуются с литературными для аналогично построенных соединений [182,183]. В ИК-спектрах веществ (130a,d,f,g) наблюдаются полосы, характерные для енаминой α,β -ненасыщенной кетогрупп, а также замещенных ароматических углеводородов. Реакция аддуктов (129a,d,f) с пиперидином также ведет с хорошим выходом (68-81%) к смеси Е- и Z-изомеров (2:1) енаминов (131a,d,f) соответственно.

Таким образом показан вариант приготовления енаминов из легкополучаемых халкондибромидов.

Как уже было отмечено выше, пиразолины, тиазолы и их производные - проявляют различные виды биологическими действия типа противогрибкового, противовоспалительного, болеутоляющего, жаропонижающего, антиаритмического, противосудорожного, гипотензивного, антибактериального и др.

В продолжение поиска новых веществ с психотропным действием использовался путь: компьютерное предсказание→синтез→биологическая оценка. Были отобраны и синтезированы новые 1-(4-арилтиазол-2-ил)-3,5-диарил-2-пиразолины (134a-d) по схеме 50 [184].

Схема 50



Тиамиды (133a-c) синтезированы взаимодействием 1,3-диарил-2-пропен-1-онов (126a), (132a,b) с тиосемикарбазидом в присутствии NaOH аналогично методу [185]. Целевые пиразолинотиазолы (134a-d) легко получают конденсацией тиокарбамоильных соединений (133a-c) с 2,4-дихлорфенацил бромидом (71), 4-хлорфенацил бромидом (45a) и фенацил бромидом (19a), соответственно. Строение веществ (134a-d) установлено на основании спектральных и аналитических данных (см.эксперимент часть). Так, в ИК-спектре (134c) наблюдаются максимумы для C=N и C=C при 1630 см^{-1} и 1580 см^{-1} , соответственно. ПМР-спектр продукта (134c) содержит характеристичные однопротонные сигналы H_A, H_B, H_X протонов пиразолинового кольца в виде дублет дублета при 3.55 м.д., 4.10 м.д. и 5.70 м.д. ($J_{AB}=7.1\text{ Гц}$, $J_{AX}=12.1\text{ Гц}$, $J_{BX}=12.1\text{ Гц}$). Сигналы 2,4-дихлорфенильных фрагментов перекрываются сигналами фенильного радикала и наблюдаются как мультиплет в области 7.20-7.85 м.д. Протон 5-Н-тиазольного фрагмента отмечен как синглет при 6.84 м.д. В масс-спектре обсуждаемого вещества присутствуют пик молекулярного иона 449 (20%) в сочетании с пиками ионов с m/z 175 (100%), m/z 129 (60%), m/z 104 (70%), m/z 77 (95%).

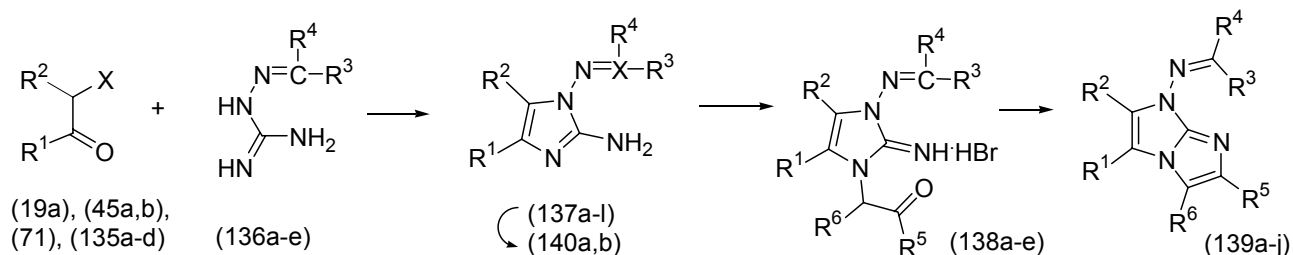
Результаты биологической оценки показали, что наибольшей анксиолитической активностью обладает соединение (134d)[184]. Замена водорода на хлор в C2' положении фенильного фрагмента тиазола с одновременной переменой положения хлора C2'→C3' в 5-фенильном фрагменте пиразолина ведет к снижению искомой активности для (134a), однако она остается выше чем у Медазепам. Отмечено, что переход к дихлор (134c) и дибром (134b) аналогам (134d) ведет к дальнейшему снижению активности в том числе и в сравнение со стандартом.

2.3 Синтез замещенных 2-амино-1-арилиденаминоимидазолов и 1-арилиденаминоимидазо[1,2-α]имидазолов

В литературе имеются ограниченные сведения о получении 2-амино-1-арилиденаминоимидазолов (137a-) [186-188]. Известны лишь единичные примеры образования ряда этих соединений взаимодействием таких ароматических α-галогенкетон, как фенацилбромид (19a), его 4-метил- (52), 4-бром- (40) и 4-хлор- (45a) производные, а также дезилхлорид, с ацетофенон- или бензальдегидгуанилгидразонами (136a,b) [187,188]. Реакции проводят при кипячении реагентов взятых в молярном соотношении 1 : 2, в этаноле или ацетоне с последующим выделением образующихся имидазолов (137a-)(способ А). В настоящей работе рассмотрена возможность расширения области применения данной

реакции [189,190]. С этой целью в реакцию конденсации кроме указанных выше фенацилбромида (19a), его 4-хлорпроизводного (45a), дезилхлорида (135b) и бензальдегидгуанилгидразона (136b) были введены также 2,4-дихлор-, 4-фенил-, 4-метоксифенацилбромиды (71), (45b), (135a) и 4-метокси-, 2,4-дихлор- и 3-нитробензальдегидгуанилгидразоны (136c), (136d), (136e), соответственно (см. схему 51).

Схема 51



X=Br : (19a), (45a,b), (71), (135a,d) ; **Cl**: (135b,c); **C**:(137a-l); **H₂** (140a,b)
R¹=Ph: (19a), (135b), (137a,f,g,i,m), (140a,b); 2,4-Cl₂C₆H₃: (71),(135d),(137b,j); 4-Ph-C₆H₄: (135a),(137c,h,); 4-MeO-C₆H₃: (45b),(137d,k); 4-Cl-C₆H₃: (45a),(137e,l,n); *t*-Bu: (135c);
R²= Ph (135b),(140b); **H**: (19a),(71), 45a,b), (135c), (137a-n);(CH₂)₄Me (135d)
R³=Ph (136a,b), (137b-f);
R⁴=(136b-e), (137a-n)
R⁵=Ph (139a,d,i); 2,4-Cl₂C₆H₃: (139b,f,g); 4-Ph-C₆H₄: (139e); 4-Cl-C₆H₃: (139j); *t*-Bu: (139c);
R⁶=H (139a-f,h-j); (CH₂)₄Me (139g);

Однако уже при проведении в описанных в литературе условиях (способ А) конденсации гидразона (136b) а с бромкетонем (71) наблюдалось сильное осмоление реакционной массы и целевой имидазол (137b) удалось выделить лишь с выходом 32%. Еще более сложно протекали в этих условиях реакции галогенкетонеров (19a), (45a,b), (135a,b) с гидразонами (136c-e). Во всех случаях мы получили трудноразделяемые смеси продуктов, из которых с низкими выходами были выделены только имидазолы (137g,h,l,m), а попытки выделить индивидуальные имидазолы (137j,k,l) оказались безуспешными. Не привело к желаемому результату и варьирование условий конденсации (порядок и продолжительность добавления реагентов, снижение температуры от 80° до 20°C). В то же время нами обнаружено, что если в качестве конденсирующего агента применить едкий натр, то реакция, приводящая к образованию имидазолов (137a-l) становится основным процессом и не зависит от природы исходных соединений. При этом лучшие выходы имидазолов (137a-n) (см. табл.) достигаются при комнатной температуре в среде этанола и использовании эквимольных количеств едкого натра и реагентов (способ Б). Отметим также, что указанный способ позволяет не только существенным образом подавить протекание

нежелательных процессов, но и обеспечивает сокращение в два раза расхода гидразонов (136a-e).

Строение полученных имидазолов (137a-l) подтверждено данными элементного анализа, а также с помощью спектроскопии ПМР (см. таблицу 3 и экспериментальную часть). Характеристики имидазолов (137a,d) полностью совпадают с характеристиками образцов, полученных по способу А, а также с приведенными в литературе. Кроме того, имидазолы (137f,k) были превращены гидразином в соответствующие 1,2-диаминоимидазолы (140a,b), описанные ранее [186,187].

Таблица 3

Свойства и характеристики соединений (137)-(139)

№ п/п	Брутто формула	Элементный анализ найденно % / вычислено %				Т _{пл} °С (растворитель кристаллизации)	Выход % ^{метод}
		С	Н	Cl	N		
1	2	3	4	5	6	7	8
137a	C ₁₆ H ₁₄ N ₄	73,02/ 73,26	5,42/ 5,38	-	21,48/ 21,36	213 (разл) (диоксан-вода 2:1)	76 ^b 78 ^A
137b	C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ N ₄	57,84/ 58,02	3,81/ 3,65	21,75/ 21,41	17,16/ 16,92	210-213 (ацетон)	65 ^b 32 ^A
137c	C ₂₂ H ₁₈ N ₄	78,36/ 78,08	5,18/ 5,36	-	16,80/ 16,56	213-214 (ацетон)	62 ^b 47 ^A
137d	C ₂₂ H ₁₈ N ₄	78,26/ 78,08	5,22/ 5,36	-	16,72/ 16,56	201-203 (бензол)	49 ^b 42 ^A
137e	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O	68,66/ 69,85	5,70/ 5,52	-	19,30/ 19,17	197-198 (диоксан)	56 ^b 25 ^A
137f	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O	75,27/ 74,98	5,18/ 5,47	-	15,03/ 15,21	200-201 (ацетон)	41 ^b 36 ^A
137g	C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ N ₄	57,80/ 58,02	3,48/ 3,65	21,80/ 21,41	17,15/ 16,92	221-222 (метанол)	73 ^b 38 ^A
137h	C ₁₆ H ₁₀ Cl ₄ N ₄	48,30/ 48,03	2,35/ 2,52	35,81/ 35,44	17,81/ 14,00	142-143 (диоксан)	45 ^b
137i	C ₁₇ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O	56,31/ 56,52	4,12/ 3,91	20,01/ 19,63	15,74/ 15,51	220°С (разл.) (диоксан)	46 ^b
137j	C ₁₆ H ₁₁ Cl ₃ N ₄	53,01/ 52,75	3,31/ 3,05	28,54/ 29,09	14,30/ 15,32	212-213 (метанол)	49 ^b
137k	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₂	62,30/ 62,53	4,43/ 4,26	-	22,98/ 22,80	236-238 (метанол)	54 ^b 28 ^A
137l	C ₁₆ H ₁₁ Cl ₂ N ₅ O ₂	51,03/ 51,08	3,17/ 2,95	19,06/ 18,85	18,44/ 18,62	184-186 (этанол)	48 ^b
138a	C ₂₄ H ₂₁ BrN ₄ O	62,27/ 62,48	4,76/ 4,59	17,83/ 17,32	12,35/ 12,14	233-235	80
138b	C ₂₄ H ₁₉ BrCl ₂ N ₄ O	54,17/ 54,36	3,84/ 3,61	-	10,39/ 10,57	230-231	67

1	2	3	4	5	6	7	8
138c	C ₂₅ H ₂₃ BrN ₄ O ₂	61,39/ 61,11	4,95/ 4,72	16,47/ 16,26	11,30/ 11,40	245-247	73
138d	C ₂₄ H ₂₀ BrClN ₄ O	57,92/ 58,14	4,21/ 4,07	-	11,19/ 11,30	238-240	68
138e	C ₂₄ H ₂₀ BrFN ₄ O	60,35/ 60,14	4,12/ 4,21	-	11,80/ 11,69	248-250	72
139a	C ₂₄ H ₁₉ BrN ₄	65,29/ 65,02	4,21/ 4,32	18,30/ 18,02	12,78/ 12,64	219-221	76 ^B 90 ^B
139b	C ₂₄ H ₁₇ BrCl ₂ N ₄	56,03/ 56,28	3,47/ 3,35	-	11,18/ 10,94	238-239	68 ^B 80 ^B
139c	C ₂₂ H ₂₂ N ₄	77,35/ 77,16	6,38/ 6,48	-	16,51/ 16,36	233-234	57
139d	C ₃₀ H ₂₃ BrN ₄	69,51/ 69,57	4,31/ 4,46	15,50/ 15,38	10,62/ 10,79	233-235	76
139e	C ₃₆ H ₂₇ BrN ₄	72,35/ 72,61	4,79/ 4,57	13,25/ 13,42	9,60/ 9,41	225-227	96
139f	C ₃₀ H ₂₁ BrCl ₂ N ₄	61,48/ 61,25	3,78/ 3,60	-	9,45/ 9,62	248-250	66
139g	C ₃₁ H ₂₄ N ₄ O	79,23/ 79,46	5,35/ 5,16	-	12,18/ 11,96	225	64
139h	C ₂₄ H ₁₆ Cl ₂ N ₄	67,08/ 67,83	3,56/ 3,74	16,75/ 16,44	12,75/ 12,99	209-211	79
139i	C ₂₄ H ₁₅ Cl ₃ N ₄	61,92/ 61,89	3,18/ 3,25	22,92/ 22,84	12,12/ 12,03	235	68

Как известно, взаимодействие гетероциклов, содержащих фрагменты H₂N-C=N, с α-галогенкетонами приводит к образованию конденсированных имидазогетероциклических систем. Однако, за исключением единичного примера [191], в литературе отсутствовали сведения об участии в подобных реакциях 2-амино-1-арилиденаминоимидазолов. В связи с этим нами было изучено взаимодействие синтезированных имидазолов (137a-k) с α-галогенкетонами (19a), (45a,b), (71), (113a), (135a,c,d).

При кипячении имидазолов (137a,c,d,f,g) с указанными α-галогенкетонами в ацетоне, нами были получены бромгидраты соответствующих 1-арилиденамино-3-ацилметил-2-имино-4-фенилимидазолинов (138a-e) (см. табл.3). На примере имидазолинов (138a,b) было найдено, что их кипячение в этаноле приводит к отщеплению молекулы воды с образованием бромгидратов соответствующих 1-арилиденаминоимидазо[1,2-α]имидазолов (139a,b).

Наиболее полно гетероциклизация имидазолинов (138a,b) протекает при их кипячении в таких растворителях, как диоксан или ДМФА, позволяющих повысить температуру реакционной массы до 100°C и выше. Как оказалось, в этих условиях в

циклоконденсацию с α -галогенкетонами могут вступать и синтезированные 1-арилиденаминоимидазолы (137). Таким путем из имидазолов (137a,c,d,f,g) в одну стадию были синтезированы соответствующие производные имидазо[1,2-а]имидазолов (139a-i).

Строение имидазолинов (138) и имидазо[1,2- α]имидазолов (139) подтверждено данными элементного анализа и ИК спектров. В ИК спектрах имидазолинов (138) наблюдаются полосы поглощения в области 1640...1670, 1680...1710 и 3160...3280 cm^{-1} , свидетельствующие о наличии азометиновой, карбонильной и иминной групп. В ИК спектрах соединений (139) отсутствуют полосы поглощения, характерные для групп CO и NH, что указывает на формирование второго имидазольного цикла.

Таким образом показано, что полизамещенные имидазолы (137), (138), (139) и (140) с успехом могут быть синтезированы путем варьирования как фенацилбромидов, так и других α -галогенкетонов.

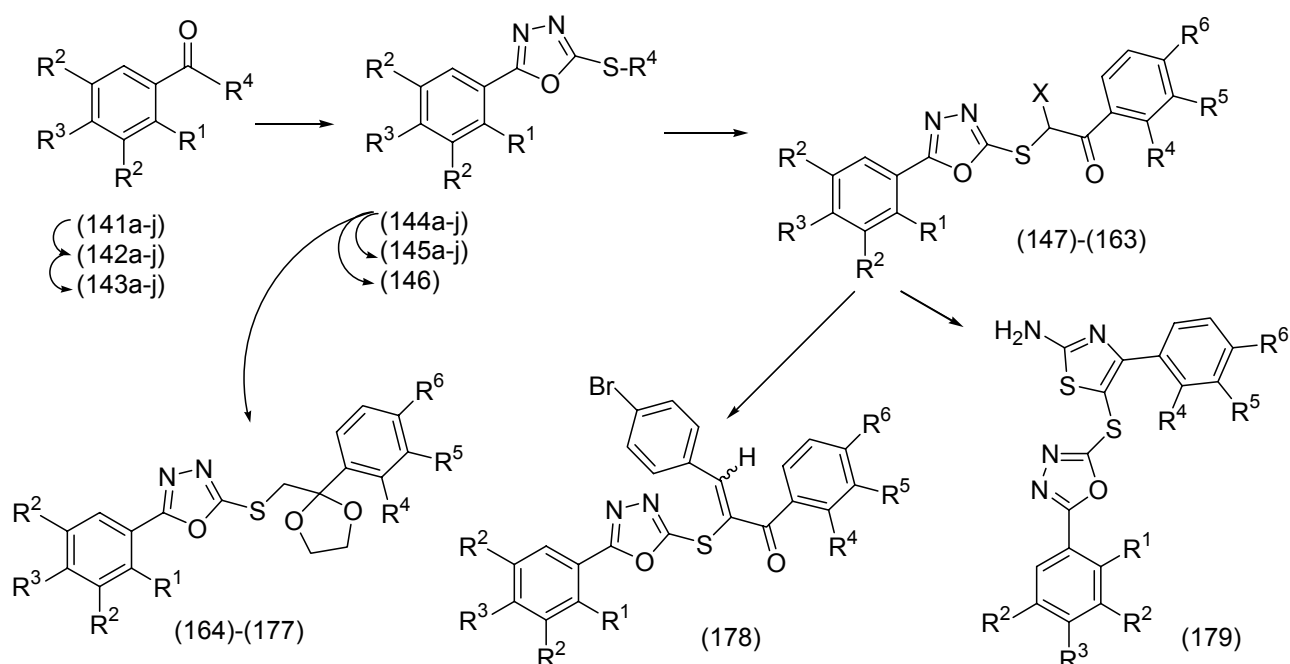
2.4. Синтез биологически активных 2-меркапто-5-фенил-1,3,4-оксадиазолов

На сегодняшний день ощущается критическая необходимость в эффективной разработке недорогих лекарств для лечения заболеваний таких как туберкулез, имея в виду применение этих лекарств в бедных, развивающихся странах. Более того, эта ситуация усугубляется тем, что вследствие регулярного применения новых или модифицированных антибиотиков возникает проблема привыкания к их действию, ввиду чего необходимо создавать новые или модифицировать старые препараты, чтобы преодолеть возникающее сопротивление со стороны бактерий. Например, во всем мире сейчас известно множество устойчивых к антибиотикам форм бактерии *Mycobacterium tuberculosis* [193]. Общеизвестно, что треть человечества сейчас подвержена заболеваниям туберкулезом, и приблизительно 8 млн. новых случаев заболеваний возникает ежегодно, в то время как 2-3 млн человек умирает от этой болезни каждый год.

Многие известные противотуберкулезные препараты представлены гетероциклическими соединениями. Этот класс является базисом для нашего исследования, включая 1,3,4-оксадиазолы, для которых характерно огромное разнообразие биологических свойств [194,195]. Варьирование заместителей в ароматическом кольце с наличием реакционной тиогруппы в молекуле и различные реакции указанных групп могут привести к большому числу веществ с потенциальной физиологической активностью, в том числе и антимикобактериальной.

Синтез новых биоактивных 1,3,4-оксадиазолов включил использование бензойных кислот (141a-j) в качестве исходных соединений согласно схеме 51 [153-159,161,162].

Схема 51



Гидразинолиз эфиров (142a-j) с 100% гидразингидратом дает соответствующие гидразиды (143a-j). Последние реагируют с тетраметилтиурамдисульфидом в ДМФА с образованием 5-арил-2-тио-1,3,4-оксадиазолов (144a-j). Аналогичный процесс циклизации гидразидов описан в литературе [196]. Спектральные и аналитические характеристики тиолов (144a-j) представлены в таблице 4.

Таблица 4

Спектральные и аналитические характеристики синтезированных соединений

№ п/п	Т.пл ⁰ С Из EtOH*	Выход %	Брутто формула	Элементный анализ (%)		
				С	Н	Н
				Выч. / Найден.	Выч. / Найден.	Выч. / Найден.
1	2	3	4	5	6	7
143a	113-117	94	C ₇ H ₈ N ₂ O	61.75 / 61.52	5.92 / 6.04	20.58 / 20.72
143b	147-150	82	C ₇ H ₈ N ₂ O ₂	55.26 / 55.19	5.30 / 5.39	18.41 / 18.55
143c	150-152	92	C ₇ H ₇ BrN ₂ O	39.10 / 39.02	3.28 / 3.34	13.03 / 13.14
143d	Разлагается	92	C ₈ H ₁₀ N ₂ O	63.98 / 63.91	6.71 / 6.65	18.65 / 18.72
143e	117-118 (Et ₂ O) *	87	C ₇ H ₇ ClN ₂ O	49.28 / 49.22	4.14 / 4.08	16.42 / 16.48
143f	Разлагается	88	C ₇ H ₆ Cl ₂ N ₂ O	41.00 / 40.96	2.95 / 2.91	13.66 / 13.72

1	2	3	4	5	6	7
143g	264-266	91	C ₇ H ₈ N ₂ O ₂	55.26 / 55.22	5.30 / 5.26	18.41 / 18.33
143h	136-140	95	C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₂	57.82 / 57.77	6.07 / 5.99	16.86 / 16.92
143i	129-130	94	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₂	59.99 / 59.92	6.71 / 6.67	15.55 / 15.48
143j	Разлагается	80	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₄	53.09 / 53.02	6.24 / 6.19	12.38 / 12.31
144a	219-222	90	C ₈ H ₆ N ₂ OS	53.92 / 53.88	3.39 / 3.42	15.72 / 15.84
144b	121-214	68	C ₈ H ₆ N ₂ O ₂ S	49.47 / 49.52	3.11 / 3.18	14.42 / 14.52
144c	210-211	87	C ₈ H ₅ BrN ₂ OS	37.37 / 37.48	1.96 / 2.01	10.90 / 10.94
144d	Разлагается	91	C ₉ H ₈ N ₂ OS	56.23 / 56.27	4.19 / 4.24	14.57 / 14.53
144e	Разлагается	86	C ₈ H ₅ ClN ₂ OS	45.18 / 45.22	2.37 / 2.44	13.17 / 13.24
144f	177-178	84	C ₈ H ₄ Cl ₂ N ₂ OS	38.89 / 38.94	1.63 / 1.67	11.34 / 11.38
144g	234-236	72	C ₈ H ₆ N ₂ O ₂ S	49.47 / 49.52	3.11 / 3.18	14.42 / 14.47
144h	Разлагается	81	C ₉ H ₈ N ₂ O ₂ S	51.91 / 51.96	3.87 / 3.92	13.45 / 13.48
144i	175-176	79	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	54.04 / 54.12	4.53 / 4.57	12.60 / 12.64
144j	Разлагается	85	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₄ S	49.24 / 49.29	4.51 / 4.55	10.44 / 10.48
145f	142-143	92	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	51.05 / 51.09	5.00 / 5.03	9.92 / 9.96
145b	73-75	87	C ₉ H ₈ N ₂ O ₂ S	51.91 / 51.96	3.87 / 3.82	13.45 / 13.49
145c	60-62	91	C ₉ H ₇ BrN ₂ OS	39.87 / 39.67	2.60 / 2.49	10.33 / 10.42
146	Разлагается	76	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	56.81 / 56.70	4.77 / 4.79	11.69 / 11.45
147	167-169	93	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	64.85 / 64.88	4.08 / 4.12	9.45 / 9.49
148	195-198	78	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	61.53 / 61.58	3.87 / 3.92	8.97 / 8.94
149	139-142	89	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	65.79 / 65.83	4.55 / 4.61	9.03 / 9.10
150	127-129	91	C ₁₆ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ S	58.09 / 58.12	3.35 / 3.39	8.47 / 8.52
151	160-162	92	C ₁₆ H ₁₁ FN ₂ O ₂ S	61.14 / 61.17	3.53 / 3.58	8.91 / 8.94
152	159-160	89	C ₁₉ H ₁₇ FN ₂ O ₅ S	56.43 / 56.48	4.24 / 4.26	6.93 / 6.98
153	210-211	79	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₄ S	56.30 / 56.33	3.25 / 3.28	12.31 / 12.35
154	199	92	C ₁₉ H ₁₇ BrN ₂ O ₅ S	49.04 / 49.10	3.68 / 3.72	6.02 / 6.09
155	153-155	80	C ₁₉ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₅ S	50.12 / 50.16	3.54 / 3.59	6.15 / 6.19
156	123-125	89	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₆ S	57.88 / 57.92	4.84 / 4.87	6.73 / 6.78
157	130-132	79	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₅ S	59.99 / 60.03	5.03 / 5.08	7.00 / 7.06
158	166-167	79	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₅ S	64.92 / 64.95	4.79 / 4.84	6.06 / 6.11
159	236-237	87	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₇ S	52.90 / 52.94	3.97 / 4.02	9.74 / 9.77
160	191-192	88	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₂ O ₅ S	54.22 / 54.26	4.07 / 4.12	6.66 / 6.69
161	157-158	84	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₇ S	56.49 / 56.53	4.97 / 5.03	6.27 / 6.33
162	99-101	88	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₅ S	59.06 / 59.02	4.70 / 4.74	7.25 / 7.32
163	127-129	90	C ₁₆ H ₁₁ BrN ₂ O ₂ S	51.21 / 51.17	2.95 / 2.89	7.47 / 7.41
164	133-135	71	C ₁₈ H ₁₅ FN ₂ O ₄ S	57.75 / 57.71	4.04 / 3.97	7.48 / 7.54
165	134-136	73	C ₁₈ H ₁₅ BrN ₂ O ₄ S	49.67 / 49.62	3.47 / 3.42	6.44 / 6.53
166	129-130 Бензол *	81	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	63.51 / 63.55	4.74 / 4.78	8.23 / 8.28
167	147-149	65	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	60.66 / 60.72	4.53 / 4.57	7.86 / 7.92
168	Разлагается	88	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₄ S	62.48 / 62.36	5.24 / 5.11	7.29 / 7.41
169	98-99	69	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₅ S	59.99 / 60.03	5.03 / 5.10	7.00 / 7.05
170	112-114	71	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₂ O ₄ S	56.36 / 56.38	4.23 / 4.25	6.92 / 6.95
171	153-154	67	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₅ S	59.06 / 59.11	4.70 / 4.73	7.25 / 7.29
172	201-202	68	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₆ S	57.68 / 57.62	4.84 / 4.78	6.73 / 6.78
173	128-130	82	C ₂₁ H ₂₁ FN ₂ O ₆ S	56.24 / 56.28	4.72 / 4.77	6.25 / 6.28
174	92-94	81	C ₂₁ H ₂₁ BrN ₂ O ₆ S	49.52 / 49.56	4.16 / 4.21	5.50 / 5.52

1	2	3	4	5	6	7
175	102-103	76	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₂ O ₆ S	54.25 / 54.28	4.55 / 4.59	6.03 / 6.08
176	119-121	77	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₇ S	57.38 / 57.42	5.25 / 5.29	6.08 / 6.12
177	148-149	81	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₆ S	58.59 / 58.62	5.15 / 5.20	6.51 / 6.55
178	177-178	76	C ₂₃ H ₁₅ BrN ₂ O ₂ S	59.62 / 59.58	3.26 / 3.24	6.05 / 6.12
179	227-229	88	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ OS ₂	57.93 / 57.88	3.43 / 3.37	15.90 / 15.96

Синтез 2-тио-5-фенил-1,3,4-оксадиазолов (147)-(162) и (165)-(177) был проведен в ацетоне или в ДМФА в зависимости от природы алкилирующего агента. Например, взаимодействие тиолов с ω -бromoацетофенонами (19a), (40), (45a), (48a), (52), (113a,b,c), (135a) проходит при комнатной температуре в ацетоне в присутствии Et₃N приводя с хорошим выходом тиоэфиры (147)-(162).

Для изучения зависимости структура-активность осуществлен синтез диоксалановых аналогов (164)-(177) кетонов (147)-(162). В этом случае алкилирование (144a-j) проводилось с использованием 2-фенил-2-бромометил-1,3-диоксоланов (68), (114a-e) и поташа в ДМФА при повышенной температуре (см.экперимент).

Аллильное бромирование фенацильного эфира (147) с последующей конденсацией образующегося α -бромкетона (163) с тиомочевинной дает 2-аминотиазол (179). Наличие активированной CH₂ группы в веществе (147) позволило в условиях реакции Кновенагеля осуществить синтез енона (178) при использовании 4-бромбензальдегида.

Все вещества были получены с высоким выходом, физические, аналитические и спектральные данные представлены в таблицах 4, 5.

Таблица 5

ПМР-спектры синтезированных соединений

№	¹ H NMR δ (ppm)
1	2
144a	7.30-8.18 м (5H, аром), 12.4 с (1H, SH)
144b	7.23-7.91 м (4H, аром), 9.68 с, 10.4 с (2H, SH, OH)
144c	7.03-7.85 м (4H, аром), 10.9 с (1H, SH)
144d	2.54 с (3H, Me), 7.49-7.84 м (4H, аром), 9.6 с (1H, SH)
144e	7.26-7.96 м (4H, аром), 11.3 с (1H, SH)
144f	7.38-7.98 м (3H, аром), 10.9 с (1H, SH)
144g	5.12 уш.с (1H, OH), 7.08 д, 7.18 д (4 H, $J = 8.46$ Гц, аром), 11.4 с (1H, SH)
144h	3.75 с (3H, Me), 7.01 д, 7.97 д (4 H, $J = 8.46$ Гц, аром), 10.1 с (1H, SH)
144i	1.35 т (3H, Me, $J = 6.99$ Гц), 4.11 к (2H, CH ₂ , $J = 6.88$ Гц), 7.53 д, 7.79 д (4 H, $J = 8.86$ Гц, аром), 14.5 с (1H, SH)
144j	3.88 с (9H, 3 Me), 7.72-7.75 м (2H, аром), 13.1 с (1H, SH)
145b	2.59 с (3H, Me), 6.89-7.82 м (4H, аром), 10.28 с (1H, OH)
145e	2.53 с (3H, Me), 7.26-7.93 м (4H, аром)
145j	2.68 с (3H, MeS), 3.76 с (3H, MeO), 3.90 с (6H, 2MeO), 7.18 с (2H, аром)

1	2
146	3.77 c (3H, Me), 3.81 c (6H, 2Me), 4.59 c (2H, CH ₂), 7.12-7.13 м (4H, аром), 7.48-8.61(м, 4H, Py)
147	5.08 c (2H, CH ₂), 7.50-8.10 м (10H, аром)
148	5.13 c (2H, CH ₂), 6.92-8.12 м (9H, аром), 9.94 c (1H, OH)
149	2.50 c (3H, Me), 5.11 c (2H, CH ₂), 7.38-8.20 м (9H, аром)
150	5.18 c (2H, CH ₂), 7.43-8.12 м (9H, аром)
151	5.15 c (2H, CH ₂), 6.84-8.25 м (9H, аром)
152	3.81 c (3H, Me), 3.83 c (6H, 2Me), 5.10 c (2H, CH ₂), 7.16-8.15 м (6H, аром)
153	4.18 c (2H, CH ₂), 7.40-8.31 м (9H, аром)
154	3.78 c (3H, Me), 3.81 c (6H, 2Me), 5.19 c (2H, CH ₂), 7.19 c (2H, аром), 7.81 д, 8.01 д (4 H, $J = 8.84$ Гц, аром)
155	3.77 c (3H, Me), 3.85 c (6H, 2Me), 4.78 c (2H, CH ₂), 7.31-7.92 м (6H, аром)
156	3.76 c (3H, Me), 3.81 c (9H, 3Me), 5.14 c (2H, CH ₂), 6.87-8.12 м (6H, аром)
157	2.46 c (3H, Me), 3.88 c (3H, MeO), 3.92 c (6H, 2MeO), 5.10 c (2H, CH ₂), 7.12 c (2H, аром), 7.31 д, 9.91 д (4 H, $J = 8.84$ Гц, аром)
158	3.79 c (3H, Me), 3.82 c (6H, 2Me), 5.15 c (2H, CH ₂), 7.08-8.09 м (11H, аром)
159	3.71 c (3H, Me), 3.82 c (6H, 2Me), 5.08 c (2H, CH ₂), 7.11-8.43 м (6H, аром)
160	3.78 c (3H, Me), 3.83 c (6H, 2Me), 5.11 c (2H, CH ₂), 7.11 c (2H, аром), 7.52 д, 8.09 д (4 H, $J = 8.85$ Гц, аром)
161	3.82 c (3H, Me), 3.90-3.91 м (12H, 4Me), 5.0 м (2H, CH ₂), 6.94-7.77 м (5H, аром)
162	3.8 c (3H, Me), 3.90 c (6H, 2Me), 5.20 c (2H, CH ₂), 7.25-8.78 м (7H, аром)
163	7.50-8.10 м (11H, CHBr, аром)
164	3.58-4.29 м (6H, 3CH ₂), 6.90-8.11 м (8H, аром), 10.27 c (1H, OH)
165	3.74-4.18 м (6H, 3CH ₂), 6.96-7.80 м (8H, аром), 10.27 c (1H, OH)
166	3.70-4.15 м (6H, 3CH ₂), 7.00-7.88 м (10H, аром)
167	3.74-4.11 м (6H, 3CH ₂), 6.89-7.80 м (9H, аром), 10.26 c (1H, OH)
168	1.35 т (3H, CH ₃ , $J=7,1$ Гц), 3.75-4.21 м (8H, 4CH ₂), 7.11 д, 7.90 д (4 H, $J = 8.84$ Гц, аром), 7.26-7.55 м (5H, аром)
169	3.81, 3.82 c, c (6H, 2Me), 3.72-4.16 м (6H, 3CH ₂), 6.82-7.84 м (8H, аром)
170	3.35 c (3H, 2Me), 3.67-4.18 м (6H, 3CH ₂), 6.96-7.95 м (8H, аром)
171	3.73 c (3H, Me), 3.83 c (2H, CH ₂ S), 3.66-4.17 c (4H, диоксолан), 6.56-7.88 м (8H, аром), 10.30 c (1H, OH)
172	3.70, 3.75 c, c (6H, 2Me), 3.94 c (2H, CH ₂ S), 3.70-4.19 м (4H, диоксолан), 6.82-7.84 м (8H, аром), 10.34 c (1H, OH)
173	3.70 c (3H, Me), 3.89 c (6H, 2Me), 3.67-4.18 м (6H, 3CH ₂), 7.45-8.47 м (6H, аром)
174	3.65 c (3H, Me), 3.67 c (6H, 2Me), 3.54-4.16 м (6H, 3CH ₂), 7.40-8.21 м (6H, аром)
175	3.77 c (3H, Me), 3.82 c (6H, 2Me), 3.54-4.16 м (6H, 3CH ₂), 7.08-8.05 м (6H, аром)
176	3.82 c (3H, Me), 3.83-3.86 м (9H, 3Me), 3.54-4.16 м (6H, 3CH ₂), 7.26-8.0 м (6H, аром)
177	3.73 c (3H, Me), 3.84 c (5H, Me, S-CH ₂), 3.50-4.22 c (4H, диоксолан), 6.83-7.95 м (8H, аром)

Синтезированные вещества были исследованы *in vitro* на антимикобактериальную активность против *M. tuberculosis* H₃₇Rv в сравнении с Рифампицином как стандарта. Результаты биотестирования представлены в таблице 6.

Таблица 6

Структура и антимикобактериальная активность синтезированных веществ против *M. tuberculosis* H₃₇Rv (*in vitro*)

№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Ингибирование (%)
144f	Cl	H	Cl	H	-	-	20
144j	H	OMe	OMe	H	-	-	3
145b	OH	H	H	Me	-	-	30
145c	Br	H	H	Me	-	-	47
145f	H	OMe	OMe	Me	-	-	20
146	H	OMe	OMe	C ₇ H ₆ N	-	-	39
147	H	H	H	H	H	H	28
148	OH	H	H	H	H	H	45
149	Me	H	H	H	H	H	19
150	Cl	H	H	H	H	H	17
151	H	H	H	H	H	F	58
152	H	OMe	OMe	H	H	F	27
153	H	H	H	H	H	NO ₂	24
154	H	OMe	OMe	H	H	Br	22
155	H	OMe	OMe	Cl	H	Cl	12
156	H	OMe	OMe	H	OMe	H	17
157	H	OMe	OMe	H	H	Me	48
158	H	OMe	OMe	H	H	фенил	37
159	H	OMe	OMe	H	H	NO ₂	33
160	H	OMe	OMe	H	H	Cl	27
161	H	OMe	OMe	H	OMe	OMe	31
162	H	OMe	OMe	H	H	H	19
*163	H	H	H	H	H	H	33
164	OH	H	H	H	H	F	33
165	OH	H	H	H	H	Br	13
166	H	H	H	H	H	H	82
167	OH	H	H	H	H	H	55
168	H	H	OEt	H	H	H	0
169	H	H	OMe	H	OMe	H	0
170	H	H	OMe	H	H	Cl	15
171	H	H	OH	H	OMe	H	0
172	H	H	OH	H	OMe	OMe	3
173	H	OMe	OMe	H	H	F	6
174	H	OMe	OMe	H	H	Br	7
175	H	OMe	OMe	H	H	Cl	28
176	H	OMe	OMe	H	OMe	H	5
177	H	OMe	OMe	H	H	H	14
178	H	H	H	H	H	H	30
179	H	H	H	H	H	H	55

* X=Br

Первоначально исследовалась зависимость активности от природы заместителей по 2-положению 1,3,4-оксадиазолов (144f,j), (145b,c,f,j) и (146). Установлено, что тиол (144j) имеет наименьшую активность (3%). Его метиловый эфир (145j) показал активность до 20%. Производное салициловой кислоты (145b) проявил до 30% активности. Было отмечено, что замена гидроксила на галоген (соединение 145c) приводит к повышению активности на 17%. Дальнейшее незначительное увеличение активности до 39% связано с переходом к 4-сульфанилметилпиридину (146).

Исследование антимикобактериальной активности производных галловой кислоты показало, что присутствие галогена (см. соединения 152,154, 160) ведут к уменьшению таковой. Максимальная активность среди триметоксипроизводных отмечена для (157). Было отмечено, что уменьшение числа метоксигрупп до одной в ароматическом кольце 5-арил-1,3,4-оксадиазола (176) ведет к потере активности до 5%.

Фторпроизводное (151) показало наивысшую активность среди производных бензойной кислоты (147-150), (153), (163). Производное салициловой кислоты (164) показало такую же активность, что последнее вещество. Хлорпроизводное (150) менее активен, чем его не галоидированный аналог (147).

Найдено, что 1,3-диоксаланы менее активны чем их кето-предшественники, за исключением веществ (167) и (166). Последнее показало наивысшую искомую активность (82%) среди синтезированных производных 5-арил-2-тио-1,3,4-оксадиазолов легко получаемых на основе доступных ароматических кислот (141a-j). Полученные данные по зависимости структура-свойство нашли хорошее подтверждение и в квантово-механических расчетах [197].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры снимали – на приборах “UR-20”, “Specord-74-1”, “FT-IR Biorad FTS 7” в CCl_4 , Температуры плавления определяли на столиках “Boetius” Спектры ПМР записаны на спектрометрах “Tesla BS-487”, “BS-567”, “Bruker AC-E 200”, а спектры ЯМР ^{13}C – на приборе «JEOL FX+90 Q» (22,5 МГц)”, “Bruker AC-E 200” (55 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт – ТМС. Сигналы даются в шкале δ . Масс-спектры записаны на спектрометрах “MX-1320” и “Finnigan MAT 95” с системой прямого ввода вещества в ионный источник при ионизирующем напряжении 70 эВ. ГЖХ-анализ проводили на хроматографе Хром-5 с ПИД, стеклянные колонки 1.2 x 3 мм и 0.25 x 3 мм, стационарная фаза ХЕ-30 на хроматоне N-AW-DMCS. Для колоночной хроматографии использовали силикагель (SiO_2) L40/100, 100/160 μ (ЧССР), 40/63 μ (Fluka) и окись алюминия второй степени активности (ЧССР). Для ТСХ использовали пластинки Silufol, Alufol и PET foil-backed plates (Fluka). Температуры везде даны в градусах Цельсия. Растворы веществ в органических растворителях высушивали безводным сульфатом натрия или магния. Обработка растворов веществ в органических растворителях (как правило, в эфире) включала промывание водой до нейтральной реакции, а в случае кислых растворов – водой, насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, водой, высушивание, фильтрование и отгонку растворителя в вакууме водоструйного насоса. Все известные вещества имели константы, близкие или идентичные литературным, и идентифицированы в преобладающем случае хроматографическим и спектральным сравнением с заведомыми образцами. Исключения из приведенных деталей при выполнении эксперимента оговорены в соответствующих местах.

Растворители и 4-хлорацетофенон (14a), ацетофенон (18a), 4-метилацетофенон (18b), 4-бромацетофенон (18c), 4-нитроацетофенон (32a), 4-меток시아цетофенон (43b), 4-фторацетофенон (112a), 3-меток시아цетофенон (112b), 3,4-диметок시아цетофенон (112c), 2,4-дихлорацетофенон (112d), тетраметилтиурамдисульфид очищали перекристаллизацией или перегонкой под уменьшенным давлением по методу [198].

2-Метил-2-фенил-1,3-диоксолан (5a). К раствору (18a) 24 г (0,2 м) ацетофенона и 24,8 г (0,4 м) этиленгликоля в 200 мл бензола добавляли 1,0 г (0,0062 м) п-толуолсульфокислоты. Смесь кипятили с насадкой Дина-Старка в течение 7 часов (до полного исчезновения ацетофенона, ГЖХ контроль за ходом реакции). Реакционную массу промывали водой, раствором гидрокарбоната натрия, снова водой и сушили безводным сульфатом натрия. После отгонки растворителя получали 32,2 г продукта (5a). Выход 98%. ИК-спектр (CCl_4 , v/cm^{-1}): 1030-1210 (группа из 5 полос диоксоланового кольца). Спектр ПМР (δ , м.д., J/Гц.) :

1,5 с (3H, CH₃), 3,5-4,06 м (4H, диоксол), 7,08-7,48 м (5H, аром). Найдено, %: С 72.95, Н 7.25. Вычислено для C₁₀H₁₂O₂, %: С 73.15, Н 7.37.

ω-Фенацилбромид (19a). Получен по методу [50]. Выход 85%. Т.пл. 48-51⁰ С (гексан).

ω-4-Бромофенацилбромид (40). Получен аналогично (19a). Выход 78%. Т.пл. 108-110⁰ С (гексан). Найдено, % : С 34,35, Н 2,05. Вычислено для C₈H₆Br₂O, % С: 34.57, Н 2.18.

ω-4-Хлорофенацилбромид (45a). Получен аналогично (19a). Выход 81%. Т.пл. 96-97⁰ С (гексан). Найдено, % : С 41.03, Н 2.42. Вычислено для C₈H₆BrClO, %: С 41.15, Н 2.59.

ω-4-Метоксифенацилбромид (45b). Получен аналогично (19a). Выход 75%. Т.пл. 69-71⁰ С (гексан). ИК-спектр (CCl₄, ν/см⁻¹): 1694 (C=O). Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц.) 3.79 с (3H, OCH₃), 4,15 с (2H, CH₂Br) 7.11-7.66 м (4H, аром).

ω-4-Нитрофенацилбромид (48a). Получен аналогично (19a). Выход 90%. Т.пл. 100-101⁰С (этанол). Найдено, %: С 39.28, Н 2.39, N 5,82. Вычислено для C₈H₆BrNO₃, %: С 39.37, Н 2.48, N 5,74.

ω-4-Метилфенацилбромид (52). Получен аналогично (19a). Выход 88%. Маслообразный продукт. Найдено, %: С 50.65, Н 4.17. Вычислено для C₉H₉BrO, %: С 50,73, Н 4,26.

ω-2,4-Дихлорофенацилбромид (71). Получен аналогично (19a). Выход 67%. Т.пл. 33-34⁰ (пентан). Т.кип. 104-105/5 мм рт.ст. ИК-спектр (CCl₄, ν/см⁻¹): 1695 (C=O). Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц.) : 4.37 с (2H, CH₂), 6.91-7.66 м (3H, аром). Найдено, %: С 35.43, Н 1.99. Вычислено для C₈H₅Cl₂BrO, %: С 35.86, Н 1.88.

2-Бромометил-2-фенил-1,3-диоксолан (68). Бромид (68) был получен двумя методами. **Метод А).** К раствору (19a) 19,9 г (0,1 м) ω-фенацилбромида и 12,8 г (0,2 м) этиленгликоля в 200 мл бензола было добавлено 0,5 г п-толуолсульфокислоты. Смесь кипятили с насадкой Дина-Старка в течение 2,5 часов (до полного исчезновения фенацилбромида, ГЖХ контроль за ходом реакции). Реакционную массу промывали водой, раствором гидрокарбоната натрия, снова водой и сушили безводным сульфатом натрия. После отгонки растворителя получали 14,55 г маслообразного продукта (68). Выход 60%. ИК-спектр (CCl₄, ν/см⁻¹): 1000-1250 (набор более 10 линий, характерных для диоксоланового кольца). Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц.) 3,44.с (2H, CH₂), 3,6-4,2 м (4H, диоксолан.), 7,0-7,41 м (5H, аром.). Найдено, %: С 49.29, Н 4.43. Вычислено для C₁₀H₁₁BrO₂, %: С 49.41, Н 4.56. **Метод Б).** К 16,4 г (0,1м) диоксолана (5a) в 50 мл бензола при температуре 20⁰С было добавлено несколько капель брома, а через 5 мин 16,8 г (0,105 моль) брома. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 30 минут, затем обрабатывали. Получили 6,8 г (28%) бромдиоксолана (68), идентичного описанному в методике А.

ω-4-Фторофенацилбромид (113a). Получен аналогично (19a). Выход 80%. Т.пл. 48-50°C (гексан). Найдено, %: С 44,15, Н 2,65. Вычислено для C_8H_6BrFO , %: С 44,27, Н 2,79.

ω-3-Метоксифенацилбромид (113b). Получен аналогично (19a). Выход 76%. Т.пл. 60-62°C (гексан). Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц.) : 3,85 с (3Н, OCH₃), 4,15 с (2Н, CH₂Br) 6,91-7,66 м (4Н, аром). Найдено, %: С 47,09, Н 3,82. Вычислено для $C_9H_9BrO_2$, %: С 47,19, Н 3,96.

ω-3,4-Диметоксифенацилбромид (113c). Получен аналогично (19a). Выход 79%. Т.пл. 78-79⁰ (этанол) Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц.) 3,82 с (3Н, OCH₃), 3,85 с (3Н, OCH₃), 4,12 с (2Н, CH₂Br) 6,90-7,56 м (3Н, аром). Найдено, %: С 46,25, Н 4,18. Вычислено для $C_{10}H_{11}BrO_3$, %: С 46,36, Н 4,28.

2-Бромометил-2-(4-хлорофенил)-1,3-диоксолан (114a) Бромид (114a) был получен аналогично веществу (68) по методу А). Из 16 г (0,069 м) фенацилбромида (45a) 13,0 г (0,21 м) этиленгликоля и 0,25 г ПТСК в 50 мл бензола получено 19,3 г (69%)(114a). ИК-спектр (CCl₄, ν/см⁻¹): 1020-1255 (7 линий характерных для диоксоланового кольца). Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц.) : 3,55 с (2Н, CH₂), 3,71-4,35 м (4Н, диоксолан.) 7,21-7,55м (4Н, аром). Найдено, %: С 43,18, Н 3,49. Вычислено для $C_{10}H_{10}BrClO_2$, %: С 43,28, Н 3,63.

2-Бромометил-2-(4-фторофенил)-1,3-диоксолан (114b) Бромид (114b) был получен аналогично веществу (68) по методу А). Из 10,85 г (0,05 м) фенацилбромида (113a) 6,2 г (0,1 м) этиленгликоля и 0,25 г ПТСК было получено 18,8 г (72%) (114b). ИК-спектр (CCl₄, ν/см⁻¹): 1010-1240 (6 линий, характерных для диоксоланового кольца). Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц.) : 3,45 с (2Н, CH₂), 3,65-4,15 м (4Н, диоксолан.) 7,15-7,45м (4Н, аром). Найдено, %: С С 46,21, Н 3,81. Вычислено для $C_{10}H_{10}BrFO_2$, %: С 46,00, Н 3,86.

2-Бромометил-2-(4-бромифенил)-1,3-диоксолан (114c) Бромид (114c) был получен аналогично веществу (68) по методу А). Из 27,8 г (0,1 м) фенацилбромида (19a) 12,4 г (0,2 м) этиленгликоля и 0,5 г ПТСК было получено 21,8 г (68%) (114c). ИК-спектр (CCl₄, ν/см⁻¹): 1040-1266 (6 линий, характерных для диоксоланового кольца). Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц.) : 3,60 с (2Н, CH₂), 3,75-4,47 м (4Н, диоксолан.) 7,25-7,61м (4Н, аром). Найдено, %: С 37,29, Н 3,01. Вычислено для $C_{10}H_{10}Br_2O_2$, %: С 37,30, Н 3,13.

2-Бромометил-2-(3-метоксифенил)-1,3-диоксолан (114d) Бромид (114d) был получен аналогично веществу (68) по методу А). Из 22,9 г (0,1 м) фенацилбромида (113b) 12,4 г (0,2 м) этиленгликоля и 0,5 г ПТСК было получено 20,47 г (75%) (114d). ИК-спектр (CCl₄, ν/см⁻¹): 1020-1245 (более 10 линий, характерных для диоксоланового кольца и метоксильной группы). Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц.) : 3,7 с (3Н, OCH₃), 3,8 с (2Н, CH₂), 3,72-4,22 (4Н, OCH₂-CH₂O), 6,91-7,23 (3Н, аром). Найдено, %: С 48,39, Н 4,66. Вычислено для $C_{11}H_{13}BrO_3$, %: С 48,37, Н 4,80.

2-Бромометил-2-(3,4-диметоксифенил)-1,3-диоксолан (114e) Бромид (114e) был получен аналогично веществу (68) по методу А). Из 25,9 г (0,1 м) фенацилбромида (113с) 12,4 г (0,2 м) этиленгликоля и 0,5 г ПТСК было получено 21,81 г (72%) (114e). ИК-спектр (CCl_4 , v/cm^{-1}): 1025-1255 (более 10 линий, характерных для диоксоланового кольца и метоксильных групп). Спектр ПМР (δ , м.д., $\text{J}/\text{Гц}$.): 3.71 с (3Н, OCH_3), 3,75 с (3Н, OCH_3), 3.81 с (2Н, CH_2), 3,73-4,20 (4Н, $\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{O}$), 6,91-7,23 (4Н, аром). Найдено, %: С 47.31, Н 5.23. Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrO}_4$, %: С 47.54, Н 4.99.

2-Бромометил-2-(2,4-дихлорофенил)-4-пропил-1,3-диоксолан (114f) Бромид (114f) был получен аналогично веществу (68) по методу А). К раствору 13,4 г (0,05 м) фенацилбромида (71) и 10,4 г (0,1 м) 1,2-пентандиола в 150 мл бензола было добавлено 0,5 г п-толуолсульфокислоты. Реакционную массу кипятили с насадкой Дина-Старка в течение 8 часов (до полного исчезновения фенацилбромида, ГЖХ контроль за ходом реакции). Реакционную массу промыли водой, раствором гидрокарбоната натрия и снова водой. Сушили безводным сульфатом натрия. После отгонки растворителя получили 15,93 г (90%) (114f) $n_D^{24}=1.5513$. ИК-спектр (CCl_4 , v/cm^{-1} 1040-1255 (5 линий, характерных для диоксоланового кольца). Спектр ПМР (δ , м.д., $\text{J}/\text{Гц}$.): 0.7-1.93 м (7Н, C_3H_7), 3.33-4.50 м (3Н, - $\text{OCH}_2\text{-CH-O-}$), 3.72 с (2Н, CH_2), 7.13-7.75 м (3Н, аром). Найдено, %: С 44.57, Н 4.40.. Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrCl}_2\text{O}_2$, %: С 44.10, Н 4.27.

2-(4-Хлорофенил)-2-метил-1,3-диоксолан (115a). Из 7,72 г (0,05 м) ацетофенона (14a), 9,3 г (0,15 м) этиленгликоля, 0,25 г ПТСК в 50 мл бензола получено 10 г (100%) диоксолана (17a) аналогично синтезу вещества (5a). ИК-спектр (CCl_4 , v/cm^{-1}): 1020-1245 (5 линий, характерных для диоксоланового кольца). Спектр ПМР (δ , м.д., $\text{J}/\text{Гц}$.): 1,58 с (3Н, CH_3), 3,55-4,16 м (4Н, диоксол), 7,08-7,48 м (4Н, аром). Найдено, %: С 60.33, Н 5.49. Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClO}_2$, %: С 60.46, Н 5.58.

2-(2,4-Дихлорофенил)-2-метил-1,3-диоксолан (115b) Из 18,9 г (0,1 м) ацетофенона (112d), 12,4 г (0,2 м) этиленгликоля и 1 г ПТСК в 300 мл бензола получено 22,14 г (95%) диоксолана (115) аналогично синтезу вещества (5a). ИК-спектр (CCl_4 , v/cm^{-1}): 1030-1255 (4 линии, характерные для диоксоланового кольца). Спектр ПМР (δ , м.д., $\text{J}/\text{Гц}$.): 1,66 с (3Н, CH_3), 3,56-4,22 м (4Н, диоксол), 7,18-7,58 м (3Н, аром). Найдено, %: С 51.58, Н 4.43.. Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_2$, %: С 51.53, Н 4.32.

2-(2,4-Дихлорофенил)-2-метил-4-пропил-1,3-диоксолан (115с) Диоксолан (115) был получен аналогично синтезу вещества (5a). Из 94,5 г (0,5 м) 2,4-дихлорацетофенона (112d) 78 г (0,75 м) 1,2-пентандиола и 2,5 г ПТСК было получено 136 г (99%) (115с), $n_D^{22}=1.5203$. ИК-спектр (CCl_4 , v/cm^{-1}): 1020-1245 (более 8 линий, характерных для диоксоланового

кольца). Спектр ПМР (δ , м.д., J/Гц.) : 0.75-2.00 м (7H, C₃H₇), 1.67 с (3H, CH₃), 3.22-4.15 м (3H, -OCH₂-CH-O-), 6.83-7.16 м (3H, аром). Найдено, %: С 56.91, Н 5.99, Cl 26.12. Вычислено для C₁₃H₁₆Cl₂O₂, %: С 56.74, Н 5.86, Cl 25.77.

1-[2-(2,4-Дихлорфенил)-4-пропил-1,3-диоксолан-2-илметил]-1*H*-1,2,4-триазол (116a-d).

В трехгорлой колбе емкостью 250 мл, снабженной, Ч-образной насадкой, механической мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, капельной воронкой и термометром смешивают 80 мл ДМСО и 4,14 г (0,06 м) 1,2,4-триазола. При интенсивном перемешивании в колбу добавляют 10,35 г (0,075 м) безводного мелкодисперсного карбоната калия. Реакционную массу нагревают до 150°C и через 30 минут добавляют 17,7 г (0,05 м) бромдиоксолана (114f) одной порцией. Контроль за ходом реакции осуществляют методом ГЖХ. После исчезновения исходного бромдиоксолана (приблизительно 6,5 часов) реакционную массу охлаждают, фильтруют и отгоняют ДМСО при пониженном давлении. К остатку добавляют 30 мл воды, 17 мл 0,2N раствора соляной кислоты и 20 мл четыреххлористого углерода. Органический слой отделяют а водный слой экстрагируют 2 порциями четыреххлористого углерода по 15 мл. Объединенные вытяжки промывают 5 раз водой и сушат безводным сульфатом натрия. После отгонки растворителя получают 16,5 г продукта. После очистки на SiO₂ получают 11,12 г (65%) маслообразного (116a-d). ИК-спектр (ν /см⁻¹): 1696 (C=O). Спектр ПМР (δ , м.д., J/Гц.) : 0.79-1.66 м (7H, C₃H₇), 3.16-3.5 м (1H, CH), 3.58-3.75 м (2H, CH₂CH), 4.33-4.60 м (2H, CH₂N), 6.83-7.62 м (3H, аром), 7.63 с, 8.03 с (2H, 2 CH=N). Спектр ЯМР ¹³C преобладающего изомера (δ , м.д.): 106.78 с (C-2), 76.61 д (C-4), 70.13 т (C-5), 135.58 с (C-6), 131.91 с (C-7), 131.16 с (C-8), 133.05 с (C-9), 127.05 д (C-10), 129.54 д (C-11), 34.48 т (C-12), 16.92 т (C-13), 13.98 к (C-14), 53.94 т (C-15), 144.68 д (C-16), 151.12 д (C-17). Спектр ЯМР ¹³C минорного изомера (δ , м.д.): 106.84 с (C-2), 78.27 д (C-4), 70.19 т (C-5), 135.65 с (C-6), 135.53 с (C-7), 131.08 с (C-8), 132.95 с (C-9), 127.02 д (C-10), 129.29 д (C-11), 34.91 т (C-12), 18.94 т (C-13), 13.89 к (C-14), 54.46 т (C-15), 144.60 д (C-16), 151.29 д (C-17). Найдено, %: С 56.91, Н 5.99, Cl 26.12. Вычислено для C₁₃H₁₆Cl₂O₂, %: С 56.74, Н 5.86, Cl 25.77.

Дополнительно с колонки было выделено 200 мг (1,17%) продукта (117a-d).

1-[2-(2,4-Дихлорфенил)-4-пропил-1,3-диоксолан-2-илметил]-4*H*-1,2,4-триазол (117a-d).

Из 17,7 г (0,05 м) бромдиоксолана (114f) и 4,14 г (0,06 м) 1,2,4-триазола (см. Синтез (116a-d)) после хроматографирования было выделено 200 мг (1,17%) продукта (117a-d). ИК-спектр (ν /см⁻¹): 1690 (C=O). Спектр ПМР (δ , м.д., J/Гц.) : 0.80-1.75 м (7H, C₃H₇), 3.12-3.6 м (1H, CH), 3.59-3.74 м (2H, CH₂CH), 4.31-4.54 м (2H, CH₂N), 6.85-7.57 м (3H, аром), 9.00 с (2H, 2 CH=N). Спектр ЯМР ¹³C преобладающего изомера (δ , м.д.): 106.79 с (C-2), 77.16 д (C-4), 70.83 т (C-

5), 135.12 с (C-6), 136.04 с (C-7), 131.60 с (C-8), 133.36 с (C-9), 127.61 д (C-10), 130.03 д (C-11), 34.75 т (C-12), 19.39 т (C-13), 14.03 к (C-14), 49.94 т (C-15), 144.33 д (C-16, C-17). Спектр ЯМР ^{13}C минорного изомера (δ , м.д.): 106.79 с (C-2), 79.05 д (C-4), 70.63 т (C-5), 135.12 с (C-6), 136.04 с (C-7), 131.60 с (C-8), 133.36 с (C-9), 127.61 д (C-10), 130.03 д (C-11), 34.18 т (C-12), 19.39 т (C-13), 14.03 к (C-14), 50.46 т (C-15), 144.33 д (C-16, C-17). Найдено, %: С 56.86, Н 5.90, Cl 26.00. Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_2$, %: С 56.74, Н 5.86, Cl 25.77.

1-(2,4-Дихлорофенил)-2-(4H-1,2,4-триазол-1-илметил)кетон (118d). Кетон (118d) был получен с выходом 7% (0,18 г) из 2,68 г (0,01м) фенацилбромид (71), 0,76 г (0,011м) 1,2,4-триазола и 2,76 г (0,02 м) безводного карбоната калия, при кипячении в ацетонитриле. (см. Синтез кетона (119d)). ИК-спектр (CCl_4 , $\nu/\text{см}^{-1}$): 1698 ($\text{C}=\text{O}$) Спектр ПМР (δ , м.д., J/Гц.): Спектр ПМР (δ , м.д., J/Гц.) : 5.80 с (2H, CH_2), 7.54-7.89 м (3H, аром), 9.00 с (2H, $2\text{CH}=\text{N}$). Найдено, %: С 46.32, Н 2.74, N 16.21. Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$, %: С 46.90, Н 2.76, N 16.41.

1-(4-Бромфенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)кетон (119a). Синтезирован аналогично кетону 119d двумя путями. Метод А). Выход 60%. Т.пл. 163-164 $^{\circ}$ С (этанол). ИК-спектр (CCl_4 , $\nu/\text{см}^{-1}$): 1690 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ПМР (δ , м.д., J/Гц.): 5.83 с(2H, CH_2), 7.87 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$), 7.71-7.91 м (4H, аром), 8.33 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$). Найдено, %: С 45.12, Н 3.00, N 15.88. Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrN}_3\text{O}$, %: С 45.14, Н 3.03, N 15.79. Метод Б). Выход 78% (в пересчете на исходный фенацилбромид)

1-(4-Хлорофенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)кетон (119b). Синтезирован аналогично кетону 119d двумя путями. **Метод А).** К раствору 0,76 г (0,011 м) 1,2,4-триазола и 1,39 мл (0,011 м) триэтиламина в 20 мл ацетонитрила прибавили раствор 2,34 г (0,01м) п-хлорфенацил бромид в 5 мл ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивали при 20 $^{\circ}$ С в течение 7 часов (до полного исчезновения п-хлорфенацилбромид). Реакционную смесь вылили в воду, экстрагировали хлороформом, сушили безводным сульфатом натрия. После отгонки растворителя получили 1,04 г (47% кристаллического продукта). Т.пл. 150-151 $^{\circ}$ С (этанол). ИК-спектр (CCl_4 , $\nu/\text{см}^{-1}$): 1690 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ПМР (δ , м.д., J/Гц.): 5.82 с(2H, CH_2), 7.87 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$), 7.67-7.98 м (4H, аром), 8.33 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$). Найдено, % : С 53.71, Н 3.56, N 18.79. Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}$, %: С 54.19, Н 3.64, N 18.96. **Метод Б).** В трехгорлой колбе, снабженной механической мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой к раствору 0,92 г (0,011 м) 4-амино-1,2,4-триазола в 30 мл ацетонитрила добавили при перемешивании раствор 2,33 г (0,01 м) 4-хлорфенацилбромид в 10 мл ацетонитрила. Реакционную смесь кипятили 40 минут. После охлаждения, выпавшие кристаллы, отфильтровали промыли холодным ацетонитрилом и высушили. Получили 2,77 г вещества.

Из маточника после отгонки растворителя получили еще 0,34 г продукта. Выход 3,11 г (98%). **Дiazотирование полученной соли:** В трехгорлой колбе, снабженной мешалкой, термометром и капельной воронкой суспендировали 3,17 г (0,01 м) вещества, полученного в предыдущем опыте, в 50 мл воды. Затем добавляли 2 г (37% раствора соляной кислоты) и нагревали до полного растворения соли. К полученному раствору добавляли 1,36 г (0,01м) ацетата натрия охлаждали до 0°C и медленно при перемешивании в течение 1 часа добавляли раствор 0,83 г (0,012 м) нитрита натрия в 10 мл воды, поддерживая температуру в пределах +5-0°C. К окончанию добавления нитрита натрия реакционная масса загустела. Перемешивание при этой температуре продолжали еще в течение 1 часа, после чего температуру повысили до 20°C. При этом наблюдается выделение газа. Реакционную массу выдержали при комнатной температуре в течение 3 часов, обработали раствором аммиака до pH=8-9 и экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали водой и сушили безводным сульфатом натрия. После отгонки растворителя получено 2,06 г (93%) продукта (в пересчете на исходный фенацилбромид 91%).

1-(4-Метилфенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-илметил)кетон (119с). Синтезирован аналогично кетону 119d двумя путями. Метод А). Выход 57%. Т.пл. 116-117⁰ С (этанол). ИК-спектр (CCl₄, ν/см⁻¹): 1685 (C=O). Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц.): 2.31 с (3H, Me), 5.78 с (2H, CH₂), 7.33-7.75 м (4H, аром), 7.67 с, 8.37 с (2H, 2CH=N). Найдено, % : С 65.55, Н 5.79, N 20.74. Вычислено для C₁₁H₁₁N₃O, %: С 65.66, Н 5.51, N 20.88. Метод Б). Выход 72%.(в пересчете на исходный фенацилбромид).

1-(2,4-Дихлорофенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-илметил)кетон (119d). Кетон (119d) был получен двумя методами. Метод А). Из 2,68 г (0,01м) фенацилбромида (71) и 0,76 г (0,011м) 1,2,4-триазола и 1,39 мл (0,011 м) триэтиламина в ацетонитриле. Выход 1,43 г (56%). Т.пл. 118-120⁰ С (этанол). ИК-спектр (CCl₄, ν/см⁻¹): 1696 (C=O). Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц.): 5.84 с (2H, CH₂), 7.67-8.02 м (3H, аром), 8.02 с, 8.53 с (2H, 2CH=N). Найдено, % : С 46.80, Н 2.49, N 16.33. Вычислено для C₁₀H₇Cl₂N₃O, %: С 46.90, Н 2.76, N 16.41. Метод Б). Этот же кетон получен diaзотированием соли (120d) по методу [165]. Выход 85% (в пересчете на исходный фенацилбромид).

1-(2,4-Дихлорофенил)-2-(3,5-диметил-1*H*-1,2,4-триазол-1-илметил)кетон (119е). Кетон (119е) синтезирован аналогично кетону 119d (метод А). Выход 75%. Т.пл. 160-161⁰ С (этанол). ИК-спектр (CCl₄, ν/см⁻¹): 1692 (C=O). Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц.): 2,20 с (3H, CH₃), 2,30 с (3H, CH₃), 5,52 с (2H, CH₂), 7.60-7.78 м (3H, аром). Найдено, % : С 50.79, Н 4.25, N 14.50. Вычислено для C₁₂H₁₁Cl₂N₃O, %: С 50.72, Н 3.90, N 14.79.

1-Амино-4-[2-(4-бромифенил)-2-оксоэтил]-4H-1,2,4-триазол-1-иумбромид (120a).

Синтезирован по методу [165]. Из 5.6 г (0.02 моль) бромид (40) и 1.85г (0.022 моль) 4-амино-1,2,4-триазола получили 5.8 г соли (120a). Выход 78.7%. Т.пл. 223-224⁰ С (Этанол). Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц): 6.34 с (2H, C(O)CH₂), 7.41 с (2H, NCH₂), 7.5-7.83 м (4H, аром), 9.41 с, 10.34 с (2H, 2CH=N). Найдено, %: С 32.89, Н 2.76, N 15.97. Вычислено для C₁₀H₁₀BrN₄O, %: С 33.17, Н 2.78, N 15.48.

1-Амино-4-[2-(4-хлорофенил)-2-оксоэтил]-4H-1,2,4-триазол-1-иумбромид (120b).

Синтезирован по методу [165]. Выход 98%. Т.пл. 201-202⁰ С (Этанол). Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц) : 6.28 с (2H, C(O)CH₂), 7.20 с (2H, NCH₂), 7.6-7.90 м (4H, аром), 9.30 с, 10.19 с (2H, 2CH=N).

1-Амино-4-[2-(4-метилфенил)-2-оксоэтил]-4H-1,2,4-триазол-1-иумбромид (120c).

Синтезирован по методу [165]. Выход 89%. Т.пл. 187-188⁰ С (Этанол). Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц) : 2.5 с (3H, Me), 6.4 с (2H, C(O)CH₂), 7.37 с (2H, NCH₂), 7.70-7.90 м (4H, аром), 9.43 с, 10.33 с (2H, 2CH=N).

1-Амино-4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтил]-4H-1,2,4-триазол-1-иумбромид (120d).

Синтезирован по методу [165]. Выход 88%. Т.пл. 211-212⁰ С (Этанол). Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц) : 5,5 с (2H, C(O)CH₂), 7.41 с (2H, NCH₂), 7.32-7.77 м (3H, аром), 9.32 с, 10.45 с (2H, 2CH=N).

2-Бром-1-(арил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1-этаноны (121a-e). Бромкетоны (121a-e) были синтезированы бромированием веществ (119a-e) аналогично методу [167] и далее использовались без очистки.

5-(4-Бромфенил)-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1,3-тиазол-2-амин (122a). К раствору 3,45 г (0,01 м) бромкетона (121a) в 20 мл ацетона добавляли раствор 0,76 г (0,01м) тиомочевины в 20 мл ацетона. Реакционную массу перемешивали при 20°С в течение часа. Затем ацетон отогнали при пониженном давлении на роторном испарителе. Полученный осадок суспендировали в 50 мл этанола и кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов, после чего этанол отогоняли на роторном испарителе при пониженном давлении. Остаток кипятили с 50 мл 5% раствора гидрокарбоната натрия. Выпавший осадок отфильтровывали промывали водой и сушили. Получили 2,88 г (89%) аминотиазола (122a). Выход 85%. Т.пл. 230-232⁰С. ИК-спектр (ν/см⁻¹): 1380 (C=N). Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц.): 7.31-7.67 м (6H, NH₂, аром), 8.11 с, 8.45 с (2H, 2 CH=N). Найдено, % : С 50.79, Н 4.25, N 14.50. Вычислено для C₁₂H₁₁Cl₂N₃O, %: С 50.72, Н 3.90, N 14.79.

5-(4-Хлорофенил)-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1,3-тиазол-2-амин (122b). Аминотиазол (122b) синтезирован аналогично (122a). Выход 88%. Т.пл. 245-246⁰ С. ИК-спектр (ν/см⁻¹):

1388 (C=N). Спектр ПМР (δ , м.д., J/Гц.): 7.18-7.40 м (6H, NH₂, аром), 8.18 с, 8.56 с (2H, 2 CH=N). Масс-спектр, m/z (%): M⁺ 280 (8), 279 (38), 277 (100), 208 (23), 188 (61), 181 (15), 163 (11), 155 (10), 140 (23), 139 (16), 138 (56), 137 (38), 132 (8), 123 (7), 114 (8), 113 (9), 111 (17), 102 (12), 90 (8), 86 (10), 81 (8), 76 (8), 75 (13), 70 (10), 60 (89), 32 (25). Найдено, % : С 47.83, Н 2.59, N 25.03. Вычислено для C₁₁H₈ClN₅S, %: С 47.57, Н 2.90, N 25.22.

5-(4-Метилфенил)-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1,3-тиазол-2-амин (122с). Аминотиазол (122с) синтезирован аналогично (122а). Выход 93%. Т.пл. 250⁰С с разложением. ИК-спектр (ν /см⁻¹): 1390 (C=N). Спектр ПМР (δ , м.д., J/Гц.): 2.26 с (3H, Me), 7.05 уш. с (4H, аром), 7.3 уш. с (2H, NH₂), 8.15 с, 8.47 с (2H, 2 CH=N). Масс-спектр, m/z (%): M⁺269 (16), 259(27), 258 (92), 203 (15), 189 (14), 188 (27), 162 (8), 161 (22), 147 (12), 145 (10), 143 (10), 135 (9), 119 (21), 118 (100), 117 (34), 116 (18), 103 (10), 92 (8), 91 (37), 90 (16), 89 (17), 86 (13), 77 (10), 76 (9), 71 (7), 69m (10), 65 (19), 64 (11), 63 (21), 62 (14), 61 (17), 60 (51), 59 (12), 54 (16), 53 (11), 51 (22), 50 (14), 45 (10), 42 (10), 41 (13). Найдено, % : С 56.21, Н 4.00, N 27.47. Вычислено для C₁₂H₁₁N₅S, %: С 56.01, Н 4.31, N 27.22.

5-(2,4-Дихлорофенил)-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1,3-тиазол-2-амин(122d). Аминотиазол (122d) синтезирован аналогично (122а). Выход 77%. Т.пл. 243-244⁰С. ИК-спектр (ν /см⁻¹): 1394 (C=N). Спектр ПМР (δ , м.д., J/Гц) : 7.23-7.51 м (5H, NH₂, аром), 7.97 с, 8.51 с (2H, 2 CH=N). Масс-спектр, m/z (%): M⁺315 (9), 314 (19), 313 (47), 312 (28), 311 (66), 279 (8), 278 (54), 277 (12), 276 (100), 275 (12), 224 (15), 222(21), 197 (11), 195 (22), 194 (8), 174 (9), 173 (11), 172 (20), 171 (19), 136 (9), 60 (32), 59 (12). Найдено, %: С 41.98, Н 2.08, N 22.65. Вычислено для C₁₁H₇Cl₂N₅S, %: С 42.32, Н 2.26, N 22.43.

5-(2,4-Дихлорофенил)-4-(3,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1,3-тиазол-2-амин (122е). Аминотиазол (122е) синтезирован аналогично (122а). Выход 82%. Т.пл. 285-286⁰С. ИК-спектр (ν /см⁻¹): 1397 (C=N). Спектр ПМР (δ , м.д., J/Гц): 2.00 с, 2.18 с (6H, 2Me), 7.20-7.50 м (5H, NH₂, аром). Масс-спектр, m/z (%): M⁺ 342 (8), 341 (26), 340 (8), 339 (31), 304 (17), 303 (22), 224 (28), 222(74), 197 (21), 195 (46), 174 (16), 172(16), 171 (13), 136 (17), 109 (8), 101 (11), 100 (19), 99 (12), 98 (7), 86 (11), 85 (10), 75 (17), 74 (20), 73 (11), 70 (8), 63 (9), 62 (11), 61 (22), 60 (100), 59 (19), 50 (10), 44 (10), 43 (10), 42 (81), 41 (28), 40 (14), 38 (11). Найдено, % : С 46.32, Н 3.11, N 20.68. Вычислено для C₁₃H₁₁Cl₂N₅S, %: С 45.89, Н 3.26, N 20.58.

β -Этиленкеталь изатина (124). Смесь 14.7 г (0.1 моль) изатина (123), 18.62 г (0.3 моль) этиленгликоля, 2 г катионита КУ-2-8 в H⁺ форме и 400 мл бензола кипятили с насадкой Дина-Старка в течении 10 часов. Катализатор отфильтровывали, растворитель отгоняли до объема 100 мл и оставляли при комнатной температуре. Образовавшийся кристаллический продукт кремового цвета отфильтровывали. Выход 14.95 г (78.3%). Т.пл. 134⁰С (бензол). ИК-

спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3280 (N-H), 1740 (C=O), 1200 и 1600 (диоксоланан). Найдено, % : С 62.79, Н 4.78, N 7.48. Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3$, %: С 62.82, Н 4.74, N 7.32.

β -Этиленкеталь 1-(4-фторфенацил)изатина (125a). 2.17 г (0,01 м) 4-фторфенацил бромида (113a) добавляли небольшими порциями к перемешиваемой смеси 1.92 г (0.01 моль) амида (124) и 2.07 г (0.015 моль) K_2CO_3 в 20 мл ДМФА в течение часа, после чего перемешивание продолжалось еще 1 час и выливали в 250 мл воды. Кристаллическое вещество отделяли, промывали водой и сушили над P_2O_5 . Чистый продукт (125a) получили кристаллизацией из этанола. Выход 2.56 г (78.2%). Т.пл. 190-191°C. Спектр ПМР (δ , м.д., J/Гц.): 4.35-4.55 м (4Н, диоксолан), 4.95 с (2Н, CH_2CO), 7.15-7.43 м (4Н, аром. изатина), 7.93-8.04 м (4Н, аром). Найдено, %: С 66.28, Н 4.50, N 4.18. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FNO}_4$, %: С 66.04, Н 4.31, N 4.30.

β -Этиленкеталь 1-(4-бромофенацил)изатина (125b). Вещество (124b) было получено аналогично (125a). Выход 3.21 г (82.7%). Т.пл. 155-156°C (этанол). Спектр ПМР (δ , м.д., J/Гц.) : 4.37-4.54 м (4Н, диоксолан), 4.93 с (2Н, CH_2CO), 7.14-7.32 м (4Н, аром. изатина), 7.43-7.63 м (4Н, аром). Найдено, %: С 55.52, Н 3.84, N 3.84. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrNO}_4$, %: С 55.68, Н 3.63, N 3.62.

Халконы (126a-e) получали по методике [177].

2,4-Дихлорфенил- ω -бензилиденацетофенон (I26a). Выход 88%, Т.пл. 73-75°C (этанол). Найдено, %: С 65.35, Н 3.61. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}$, %: С 65.01, Н 3.64.

4-Метилфенил- ω -(3,4-диметоксибензилиден)ацетофенон (I26b). Выход 90%, Т.пл. 70-72°C (этанол). Найдено, %: С 76.79, Н 6.22. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3$, %: С 76.57, Н 6.43.

Фенил- ω -(3,4-диметоксибензилиден)ацетофенон (I26c). Выход 88%, Т.пл. 68-69°C (этанол). Найдено, %: С 75.76, Н 5.88. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3$, %: С 76.10, Н 6.01.

4-Метоксифенил- ω -(3,4-диметоксибензилиден)ацетофенон (I26d). Выход 72%, Т.пл. 50-53°C (этанол). Найдено, %: С 72.87, Н 6.16. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$, %: С 72.47, Н 6.08.

4-Метилфенил- ω -(2,4-дихлорбензилиден)ацетофенон (I26e). Выход 89%, Т.пл. 84-85°C (этанол). Найдено, %: С 66.35, Н 4.01. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}$, %: С 66.00, Н 4.15.

2,4-Дихлорфенил- ω -(3,4-диметоксибензилиден)ацетофенон (I26f). Выход 77%, Т.пл. 124-125°C (этанол). Найдено, %: С 60.46, Н 4.00. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{O}$, %: С 60.55, Н 4.18.

2,4-Дихлорфенил- ω -(2,4-дихлорбензилиден)ацетофенон (I26g). Выход 90%, Т.пл. 130-133°C (этанол). Найдено, %: С 51.78, Н 2.67. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{Cl}_4\text{O}$, %: С 52.06, Н 2.33.

Общая методика получения N-ацилзамещенных пиразолинов (127a-e) и (128a-e): К раствору 0,01 моля соответствующего халкона в 30 мл уксусной или пропионовой кислот добавляют 2 мл 80% гидразингидрата. Смесь нагревают в течение 5-8 часов. После окончания реакции (контроль по ТСХ) кислоту отгоняют при пониженном давлении. Остаток кристаллизуют из соответствующего растворителя (см. табл. 5).

Общая методика получения халкондибромидов (129a,d,f,g). К раствору 0,1 моль халкона в 100-120 мл бензола добавляют по каплям при комнатной температуре 0,1 моль брома. Реакционную массу перемешивают 2 часа при 20-25°C, затем растворитель удаляют. Перекристаллизацией остатков из бензола выделяют продукты (133a,d,f,g).

2,3-Дибром-1-фенил-3-(2,4-дихлорфенил)пропанон-1 (129a). Выход 55%. Т.пл. 110-112°C.

2,3-Дибром-1-(4-метоксифенил)-3-(3,4-диметоксифенил)пропанон-1 (129d). Выход 65%. Т.пл. 127-129°C.

2,3-Дибром-3-(3,4-диметоксифенил)-1-(2,4-дихлорфенил)пропанон-1 (129f). Выход 75%. Т.пл. 151-153°C.

2,3-Дибром-1,3-бис-(2,4-дихлорфенил)пропанон-1 (129g). Выход 80%. Т.пл. 176-179°C.

Общая методика получения енаминов (130a,d,f,g) и (131a,d). Раствор 0,01 моль халкондибромида и 0,1 моль вторичного амина в 50 мл ДМСО выдерживают сутки при комнатной температуре, выливают в 500 мл воды и экстрагируют бензолом (4 x 100 мл). Бензольный экстракт промывают водой, сушат Na₂SO₄. Из остатка после удаления бензола хроматографированием (*Silpearl*, бензол) выделяют маслообразные енамины (134a,d,f,g), (135a,d).

E,Z-1-(2,4-дихлорфенил)-3-фенил-3-(диэтиламин-1-ил)пропен-2-он-1 (130a). Выход 75%. ИК-спектр, ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3400, 1250 (-N=), 1600, 3050 (аром.), 840, 1680 (-C=C-C=O), 1150 (Ph-Cl). Спектр ПМР (δ , м.д., J/Гц): 1.00-1.13 т (6H, CH₃, J=7.1), 2.99-3.26 к (4H, CH₂, J=7.1), 6.69-7.86 м (9H, C=CH, аром.). ЯМР ¹³C спектр (CDCl₃, δ , м.д.): 191.2 (C7), 147.2 (C9), 146.5 (C1), 145.8 (C2), 138.2 (C4), 137.1 (C10), 135.3 (C3), 134.4 (C6), 130.2 (C5), 130.4 (C13), 129.9 (C11), 129.3 (C15), 120.4 (C12, C14), 107.6 (C8), 46.0 (C16), 13.6 (C18).

E,Z-1-(4-метоксифенил)-3-(3,4-диметоксифенил)-3-(диэтиламин-1-ил)пропен-2-он-1 (130d). Выход 63%. ИК-спектр, ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3400, 1270 (-N=), 1600, 3050 (аром.), 840, 1670 (-C=C-C=O), 2850 (OMe). Спектр ПМР (CD₃CN, δ , м.д., J/Гц): 1.87-1.99 т (6H, CH₃, J=7.2), 3.63-4.09 к (4H, CH₂, J=7.2), 3.62, 3.79, 3.82 с,с,с (9H, 3-OMe), 7.21-8.55 м (8H, C=CH, аром.).

E,Z-1-(2,4-дихлорфенил)-3-(3,4-диметоксифенил)-3-(диэтиламин-1-ил)пропен-2-он-1 (130f). Выход 78%. ИК-спектр, ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3370, 1270 (-N=), 1600, 3050 (аром.), 840, 1670 (-C=C-

C=O), 2900 (OMe), 1180 (Ph-Cl). Спектр ПМР (CD₃CN, δ , м.д., J/Гц): 1.47-1.74 т (6H, CH₃, $J=7.2$), 3.57-3.83 к (4H, CH₂, $J=7.2$), 4.36, 4.37 с,с (6H, 2-OMe), 7.21-8.55 м (7H, C=CH, аром.).

E,Z-1,3-бис-(2,4-дихлорфенил)-3-(диэтиламин-1-ил)пропен-2-он-1 (130g). Выход 70%. ИК-спектр, ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3400,1250 (-N=), 1600, 3030 (аром.), 840, 1680 (-C=C-C=O), 1150 (Ph-Cl). Спектр ПМР (δ , м.д., J/Гц): 1.14-2.33 т (6H, CH₃, $J=7.1$), 3.01-3.27 к (4H, CH₂, $J=7.1$), 6.61-7.79 м (9H, C=CH, аром.). ЯМР ¹³C спектр (δ , м.д.): 191.0 (C7), 147.5 (C9), 146.9 (C1), 145.5 (C2), 138.0 (C4), 137.6 (C10), 134.1 (C3), 133.5 (C6), 129.6 (C5), 130.0 (C13), 128.1 (C11), 127.9 (C15), 121.8 (C12, C14), 105.1 (C 8), 46.3 (C16), 13.7 (C17).

E,Z-1-(2,4-дихлорфенил)-3-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пропен-2-он-1 (131a). Выход 68%. ИК-спектр, ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3400,1250 (-N=), 1600, 3050 (аром.), 830, 1680 (-C=C-C=O), 1170 (Ph-Cl). Спектр ПМР (δ , м.д., J/Гц): 1.22-2.91 м (10H, пиперидин), 6.09-7.85 м (9H, C=CH, аром.). ЯМР ¹³C спектр (CDCl₃, δ , м.д.): 191.2 (C7), 149.3 (C9), 148.3 (C1), 148.0 (C2), 137.1 (C4), 136.5 (C10), 135.7 (C3), 133.7 (C6), 132.6 (C5), 130.0 (C13), 128.1 (C11), 127.3 (C15), 120.4 (C12, C14), 112.2 (C8), 53.2 (C16), 26.2 (C17), 24.0 (C18).

E,Z-1-(4-метоксифенил)-3-(3,4-диметоксифенил)-3-(пиперидин-1-ил)пропен-2-он-1 (131d). Выход 81%. ИК-спектр, ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3400,1260 (-N=), 1600, 3050 (аром.), 840, 1670 (-C=C-C=O), 2850 (OMe). Спектр (CD₃CN, δ , м.д., J/Гц): 1.11-2.92 м (10H, пиперидин), 3.52, 3.76, 3.88 с,с,с (9H, 3-OMe), 6.56-8.06 м (8H, C=CH, аром.).

E,Z-1-(2,4-дихлорфенил)-3-(3,4-диметоксифенил)-3-(пиперидин-1-ил)пропен-2-он-1 (131f). Выход 73%. ИК-спектр, ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3400,1270 (-N=), 1600, 3050 (аром.), 840, 1670 (-C=C-C=O), 2900 (OMe), 1170 (Ph-Cl). Спектр ПМР (CD₃CN, δ , м.д., J/Гц): 1.21-2.90 м (10H, пиперидин), 3.94, 4.18 с,с (6H, 2-OMe), 7.32-8.60 м (7H, C=CH, аром.).

3,4-Дихлоромофенил- ω -бензилиденацетофенон (I32a). Получен аналогично (126a). Выход 85%, Т.пл. 102-105°C (этанол). Найдено, %: С 65.36, Н 3.79. Вычислено для C₁₅H₁₀Cl₂O, %: С 65.01, Н 3.64.

2,4-Дибромомофенил- ω -бензилиденацетофенон (I32b). Получен аналогично (126a). Выход 68%, Т.пл. 53-55°C (этанол). Найдено, %: С 49.01, Н 2.89. Вычислено для C₁₅H₁₀Br₂O, %: С 49.22, Н 2.75.

Общая методика синтеза 1-тиокарбамоил-3,5-диарил-2-пиразолинов (133a-с). Смесь халкона (0.01 моль), тиосемикарбазида (0.01 моль) и NaOH (0.025 моль) кипятили в 30 мл этанола до завершения реакции (контроль ТСХ). Реакционную смесь вылили в ледяную воду. Кристаллическую массу отделили и очищали перекристаллизацией из этанола.

1-Тиокарбамоил-3-фенил-5-(3',4'-дихлорофенил)-2-пиразолин (133a). Выход 60%, Т.пл. 198-200°C. Найдено, %: С 55.16, Н 3.63. Вычислено для $C_{16}H_{13}Cl_2N_3S$, %: С 54.86, Н 3.74.

1-Тиокарбамоил-3-фенил-5-(2',4'-дибромифенил)-2-пиразолин (133b). Выход 59%, Т.пл. 175-177°C. Найдено, %: С 44.01, Н 2.67. Вычислено для $C_{16}H_{13}Br_2N_3S$, %: С 43.76, Н 2.98.

1-Тиокарбамоил-3-фенил-5-(3',4'-дихлорофенил)-2-пиразолин (133c). Выход 85%, Т.пл. 197-199°C. Найдено, %: С 54.57; Н 3.92. Вычислено для $C_{16}H_{13}Cl_2N_3S$, %: С 54.86, Н 3.74.

Общая методика синтеза 1-(4-арилтиазол-2-ил)-3,5-диарил-2-пиразолинов (134a-d). Фенацилбромид (0.01 моль) и соответствующая тиомочевина (0.01 моль) в 50 мл этанола нагревались на водяной бане в течение 6 часов. Кристаллическое вещество отделили, сушили, перекристаллизовали из этанола.

1-[4-(2',4'-Дихлорофенил)тиазол-2-ил]-3-фенил-5-(3'',4''-дихлорфенил)-2-пиразолин (134a). Выход 58%, Т.пл. 185-186°C. ИК-спектр, (ν/cm^{-1}): 1635 (C=N), 1585 (C=C). Спектр ПМР (δ , м.д., J/Гц): 3.50, 4.15 дд (2H, CH_2 , $J=7$, $J=12.2$), 5.79 дд (1H, $J=7$, $J=12.2$), 6.80 с (1H, тиазол), 7.20-7.85 м (11H, аром). Найдено, %: С 55.20, Н 2.42. Вычислено для $C_{24}H_{15}Cl_4N_3S$, %: С 55.51, Н 2.91.

1-(4-Фенилтиазол-2-ил)-3-(2',4'-дибромифенил)-5-фенил-2-пиразолин (134b). Выход 78%, Т.пл. 150-152°C. ИК-спектр, (ν/cm^{-1}): 1625 (C=N), 1575 (C=C). Найдено, %: С 53.00, Н 2.78. Вычислено для $C_{24}H_{17}Br_2N_3S$, %: С 53.45, Н 3.18.

1-(4-Фенилтиазол-2-ил)-3-(2',4'-дихлорофенил)-5-фенил-2-пиразолин (134c). Выход 87%, Т.пл. 138-140°C. ИК-спектр, (ν/cm^{-1}): 1630 (C=N), 1580 (C=C). Спектр ПМР (δ , м.д., J/Гц): 3.55, 4.10 дд (2H, CH_2 , $J=7.1$, $J=12.1$), 5.70 дд (1H, $J=7.1$, $J=12.1$), 6.84 с (1H, тиазол), 7.20-7.85 м (13H, аром). Масс-спектр, m/z (%): M^+ 449 (20), 277(15), 263(5), 225(15), 175(100), 147(20), 129(60), 104 (70), 89(25), 77(95), 63(10), 51(25), 36(15). Найдено, %: С 64.30, Н 3.47. Вычислено для $C_{24}H_{17}Cl_2N_3S$, %: С 64.00, Н 3.80.

1-[4-(4'-Хлорофенил)тиазол-2-ил]-3-(2',4'-дихлорфенил)-5-(4'-хлорофенил)-2-пиразолин (134d). Выход 56%, Т.пл. 172-174°C. ИК-спектр, (ν/cm^{-1}): 1630 (C=N), 1575 (C=C). Найдено, %: С 59.75, Н 3.76. Вычислено для $C_{24}H_{16}Cl_3N_3S$, %: С 59.46, Н 3.33.

Бензальдегидгуанилгидразон (136a): В колбу Эрленмеера на 50 мл помещают 2,7 г (0,02 моль) карбоната аминогуанидина, затем последовательно добавляют 3 мл воды, 2,2 г (0,02 моль) бензальдегида и по каплям 6 мл 20% раствора соляной кислоты (не допуская сильного вспенивания). После прекращения выделения углекислого газа смесь нагревают до кипения, затем охлаждают, добавляют 3,5 мл 40% водного раствора едкого кали и вновь

кипятят в течение 5 минут. Реакционную массу охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции (pH=7), высушивают и перекристаллизовывают из этанола. Получают 2,5 г (79%) гидразона (136a). Т.пл. 177. Лит [192]. Т.пл. 178.

4-Метоксибензальдегидгуанилгидразон (136c). Получен аналогично гидразону (136a). Выход 70%. Т.пл. 185. Спектр ПМР (δ , м.д., J/Гц): 3,77 с (3H, CH₃O), 5,48–5,69 уш.с. (4H, NH₂, NH, C-NH), 6,84–7,67 м (4H, аром), 7,98 с, (1H, N-CH). Найдено, %: C 56.03, H 6.34. Вычислено для C₉H₁₂N₄O, %: C 56.24, H 6.29.

2,4-Дихлорбензальдегидгуанилгидразон (136d). Получен аналогично гидразону (136a). Выход 74%. Т.пл. 210. Спектр ПМР (δ , м.д., J/Гц): 5,57–5,81 уш.с. (4H, NH₂, NH, C-NH), 6,11–7,52 м (3H, аром), 8,13 с (1H, N-CH). Найдено, %: C 41.55, H 3.36. Вычислено для C₈H₈Cl₂N₄, %: C 41.58, H 3.49.

3-Нитробензальдегидгуанилгидразон (136e). Получен аналогично гидразону (136a). Выход 85%. Т.пл. 205. Спектр ПМР (δ , м.д., J/Гц): 5,67–5,83 уш.с. (4H, NH₂, NH, C-NH), 6,14–8,03 (4H, м, аром), 8,12 с (1H, N-CH). Найдено, %: C 46.22, H 4.45. Вычислено для C₈H₉N₅O₂, %: C 46.38, H 4.38.

Синтез 2-Амино-1-арилиденаминоимидазолов (137): **Способ А:** Раствор 0,01 моль α -галогенкетона и 0,02 моль гидразона (136) в 10 мл этанола или ацетона кипятят в течение 1,5-3 часов. Реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и кристаллизуют. Этанол применяется для получения имидазолов (137a-d), ацетон – имидазолов (137e,f); в случае имидазолов (137g,k) реакцию проводят в ацетоне при комнатной температуре в течение 10-12 часов. **Способ Б:** К перемешиваемому раствору 0,02 моль α -галогенкетона и 0,02 моль гидразона (136) в 30 мл этанола прибавляют по каплям в течение 30 минут раствор 0,8 г (0,02 моль) едкого натра в 15 мл этанола. Наблюдается разогревание реакционной массы до 40-45°C и образование осадка. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10-12 часов, осадок отфильтровывают, промывают горячей водой, сушат и кристаллизуют.

Общая методика синтеза 2-Амино-1-арилиденоимидазолов (137a-l). **Способ А:** Раствор 0.01 моль α -галогенкетона и 0.02 моль гидразона (136) в 10 мл этанола или ацетона кипятят в течение 1.5-3 часов. Реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают горячей водой, сушат и кристаллизуют. Этанол применяют для получения имидазолов (137a-d), ацетон - (136e,f), а в случае (136g,k) реакцию проводят в ацетоне при комнатной температуре в течение 10-12 часов. **Способ Б:** К перемешиваемому раствору 0.02 моль α -галогенкетона и 0.02 моль гидразона (136) в 30 мл этанола добавляют

по каплям в течение 0.5 часа раствор 0.8 г (0.02 моль) NaOH в 15 мл этанола. Наблюдается разогревание реакционной массы до 40-45⁰ и образование осадка. Реакционную смесь отфильтровывают, промывают горячей водой, сушат и кристаллизуют.

2-Амино-1-бензилиденамино-4-фенилимидазол (137a). Спектр ПМР (δ , м.д., J/Гц): 6,21 с (2H, NH₂), 7,18-7,96 м (10H, аром), 8,02 с (1H, =CH), 8,58 с (1H, C=CH).

2-Амино-1-(3-нитробензилиден)-4-фенилимидазол (137к). Спектр ПМР (δ , м.д., J/Гц): 6,44 с (2H, NH₂), 7,28-8,27 96 м (10H. аром), 8,42 с (1H, C=CH)

2-Амино-1-(3-нитробензилилен)-4-(2,4-дихлорфенил)имидазол (137l). Спектр ПМР (δ , м.д., J/Гц): 6,40 с (2H, NH₂), 7,54-8,21 м (7H, аром.), 8,29 с (1H, N=CH), 8,34 с (1H, C=CH).

Общая методика синтеза бромгидратов 1-арилиденамино-3-ацилметил-2-имино-4-фенилимидазолинов (138a-e). К раствору 0,01 моль имидазола (137a) в 10 мл ацетона добавляют при перемешивании раствор 0.01 моль соответствующего галоидкетона в 5 мл ацетона. Реакционную смесь кипятят и течение 8 ч, охлаждают, осадок бромгидрата (138a-e) отфильтровывают, тщательно промывают ацетоном и сушат.

Бромгидрат 1-бензилиденамино-2-имино-4-фенил-3-фенацилимидазола (138a). ИК-спектр, ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1665 (N=CH), 1690 (C=O), 3260 (C=NH). Спектр ПМР (δ , м.д., J/Гц): 5.75 с (2H, CH₂), 7,05-7,51 м (15H, аром), 7,60-8,09 м (3H, C=CH, N=CH, C=NH).

Общая методика синтеза имидазо[1,2 α] имидазолов (139a-j). **Способ А.** (Из имидазолов 137a-j). Смесь 0,005 моль имидазола (137a-j) и 0,005 моль α -галогенкетона в 30-40 мл диоксана, ДМФА или смеси ДМФА—диоксан (1:1) кипятят 6-8 ч. Охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и сушат. Диоксан используют в качестве растворителя при получении имидазо[1,2 α] имидазолов (139a,b,d-g, ДМФА и ДМФА - диоксан (1:1) для соединений (139i) и (139с,h,j) соответственно. **Способ Б.** Из (имидазолинов 137a,b). Раствор 3,7 г (0,008 моль) имидазолина в 40 мл диоксана кипятят 6 ч. Охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат и получают имидазо[1,2 α] имидазол (139a,b).

Бромгидрат 1-бензилиденамино-3,6-дифенилимидазо-[1,2 α] имидазола (139a). ИК-спектр, ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1660 (N=CH). Спектр ПМР (δ , м.д., J/Гц): 7,46-7,88 м (15H, аром), 7,88-8,44 м (3H, C=CH, N=CH, C=NH).

Бромгидрат 1-бензилиденамино-3,6-дифенилимидазо-[1,2 α] имидазола (139e). ИК-спектр, ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1670 (N=CH). Спектр ПМР (δ , м.д., J/Гц): 7,48-7,86 м (23H, аром), 7,95-8,12 м (3H, C=CH, N=CH, C=NH).

1,2-Диамино-4-фенилимидазол (140a). Смесь 2.9 (0.01 моль) имидазола (137к), 3 мл гидразингидрата и 10 мл этиленгликоля выдерживают при 160-170⁰ в течение 6 часов.

Охлаждают, выливают в воду, осадок отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из этанола. Получают 1.13 г (75%) диамина (140a). Т.пл. 241-243⁰ (разл). Лит. [186,187] 242-243⁰ (разл).

1,2-Диамино-4,5-дифенилимидазол (140b). Получен аналогично диамину (140a). Выход 70%. Т.пл. 226-227⁰ (MeOH). Лит. [187] 227-228⁰ (разл).

Аренгидразиды (143a-j), были синтезированы из эфиров (142a-j) и использованы для приготовления 1,3,4-оксадиазолов (144a-j) согласно известной методике [196].

Общая методика синтеза тиоэфиров (145)-(162). К суспензии (3 ммоль) 1,3,4-оксадиазола в 15 мл ацетона добавили триэтиламин (0,303 г, 3 ммоль). К ставшему гомогенным раствору, при перемешивании, был добавлен соответствующий ω-фенацилбромид (3 ммоль) одной порцией. Реакционную массу перемешивали при 40°C в течение 1 часа. После завершения реакции (ТСХ контроль) выпавший осадок фильтровали и кристаллизовали из соответствующего растворителя.

Синтез 2-бromo-1-фенил-2-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-илсульфанил)-1-этанона (163). К раствору (162) (2,96 г, 0,01 моль) и NBS (1,96 г, 0,011 моль) в CCl₄ (30 мл) было добавлено 200 мг перекиси бензоила. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов (ТСХ контроль). Реакционную массу профильтровали через тонкий слой силикагеля (5 г). После удаления растворителя при пониженном давлении выход сырого продукта (163) составил (3,37 г, 90%), который был использован без дополнительной очистки в следующей стадии. ИК-спектр, (v/cm⁻¹): 650 (Br-C), 1780 (C=O).

Общая методика синтеза тиоэфиров (164)-(177). Раствор 5-арил-1,3,4-оксадиазола (3 ммоль) в 5 мл ДМФА и 0,62 г (4,5 ммоль) карбоната калия в трехгорлой колбе, снабженной, термометром, механической мешалкой и обратным холодильником перемешивали 5 минут при комнатной температуре. Затем добавили (3 ммоль) соответствующего 2-бромометил-2-фенил-1,3-диоксолана в 3 мл ДМФА. Температуру реакционной массы постепенно подняли до 130°C и перемешивали в течение 3 часов (ТСХ контроль). Затем реакционную массу охладили, добавили при перемешивании 50 мл воды, выпавший осадок фильтровали, промывали водой, сушили и кристаллизовали из соответствующего растворителя.

Синтез 3-(4-бромфенил)-1-фенил-2-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-илсульфанил)-2-пропен-1-она (178). К раствору 2,96 г (0,01 моль) (162) и 4-бромбензальдегида 1,85 г (0,01 моль) в 50 мл толуола добавлено 50 мг пирролидина и 50 мг уксусной кислоты. Реакционную массу кипятили с насадкой Дина-Старка в течение 15 часов. После завершения реакции, реакционную смесь промыли водой (3x50 мл) и сушили безводным сульфатом магния. После

отгонки толуола, остаток кристаллизовали из этанола. . ИК-спектр, ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1675 (C=O), 650 (Br-C). Спектр ПМР (δ , м.д., J/Гц): 7.35 с (1H, CH=), 7.40-8.0 (м, 14H, арил). Масс-спектр, m/z (%): 462 $[\text{M}]^+$ (25), 359(5), 285(35), 212(15), 178(35), 145(50), 105(90), 89(15), 77(100).

Синтез 4-фенил-5-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-илсульфанил)-2-амино-1,3-тиазола (179). К раствору 1,87 г (0,005 моль) (163) в 20 мл этанола был добавлен раствор 0,38 г (0,005 моль) тиомочевины в 10 мл этанола. Реакционную смесь кипятили в течение 1 часа. После отгонки этанола при пониженном давлении, остаток бал суспендирован в 10 мл 10% раствора гидрокарбоната натрия при 50°C. Кристаллы отфильтровали, промыли водой и кристаллизовали из этанола. Выход (179) 1,54 г (88%). ИК-спектр, ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3450 (NH₂). Спектр ПМР (δ , м.д., J/Гц): 5.97 с (1H, CH=), 7.14-8.21 м (10H, аром). Масс-спектр, m/z (%): 352 $[\text{M}]^+$ (100), 207(30), 165(70), 145(70), 133(5), 121(20), 103(20), 89(20), 77(50), 60(5).

Выводы

1. Исходя из доступных ацетофенонов разработаны оригинальные методы получения новых гетероциклических соединений, содержащих 1,2,4-триазольные, 1,3,4-оксадиазольные, пиразольные, тиазольные и 1,3-диоксолановые циклы.
2. Разработан новый препаративный способ получения действующего вещества системного фунгицида "TILT", являющегося эффективным средством борьбы с грибковыми заболеваниями зерновых.
3. Исследована реакция фенацилбромидов с бензальгуанидином и показано, что природа продуктов реакции зависит от соотношения исходных реагентов: при эквимолярном их отношении образуются производные 1,2-диамино-4-фенилимидазола, а двукратный избыток фенацилбромида приводит к производным имидазо-[1,2 α]-имидазола.
4. Установлено, что, используя однореакторный синтез, можно превратить доступные халконы в стабильные пиразолины с высоким выходом.
5. Показано, что синтезированным производным ацетофенонов с пиразолиновым и изатиновым фрагментами характерны антидепрессивные свойства.
6. Впервые осуществлен синтез 2-меркапто-5-арил-1,3,4-оксадиазолов замещением водорода сульфгидрильной группы 2-меркаптооксадиазолов на фенацильные и 2-фенилдиоксолановые группы. Среди синтезированных веществ выявлены соединения с высокой противотуберкулезной активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пожарский А.Ф. Гетероциклические соединения в биологии и медицине. *Соросовский образовательный журнал*. 1996, № 6, с. 51-57.
2. Дж.Марч. Органическая химия. 1987., Т 3., М., Мир., с 332.
3. Общая органическая химия. Москва, Химия. 1982, Т 2, с. 136.
4. Tomonori Kawabata, Tomoo Mizugaki, Kohki Ebitani, Kiyotomi Kaneda. Highly efficient heterogeneous acetalization of carbonyl compounds catalyzed by a titanium cation-exchanged montmorillonite. *Tetrahedron Letters*. 2001, V 42, № 47, p. 8329-8332.
5. Ballini R., Bosica G., Frullanti B., Maggi R., Sartori G., Schroer F. 1,3-Dioxolanes from carbonyl compounds over zeolite HSZ-360 as a reusable, heterogeneous catalyst. *Tetrahedron Letters*. 1998, V 39, № 12, p. 1615-1618.
6. Ponde D., Borate H. B., Sudalai A., Ravindranathan T., Deshpande V. H.. Natural kaolinitic clay: A remarkable reusable solid catalyst for the selective functional protection of aldehydes and ketones. *Tetrahedron Letters*. 1996, V 37, № 26, p. 4605-4608.
7. Shun-Jun Ji and Lin Wu. Acetalization of carbonyl compounds catalyzed by polymer-bound metal complexes. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 2001, V 202, № 1-2, p.41-46.
8. Caputo R., Ferreti C., Palumbo G. A new ready, high-yielding, general procedure for acetalization of carbonyl compounds. *Synthesis*. 1987, № 4, p.386-389.
9. Barton D.H.R., Dawes C.C., Maguas P.D. A new acetalisation reagent: ethyleneorthocarbonate. *Chem. Commun.* 1975, № 11, p.432-433.
10. Chan T.H., Brook M.A., Chaly T. A simple procedure for the acetalization of carbonyl compounds. *Synthesis*. 1983, № 3, p.203-205.
11. Гетероциклические соединения. Под ред. Р.Эльдерфилда. Иностранная литература, Москва. 1954. Т 5, с.8.
12. Мельников Н.Н. Основные тенденции развития производства и применения химических средств защиты растений и регуляторов роста растений. *Ж. В. Х. О.* 1988, Т 33, № 6, с. 602-609.
13. Мельников Н.Н. Пестициды. 1987, Москва, Химия, с. 712 .
14. Мельников Н.Н., Новожилов К.В., Белан С.Р., Пылова Т.Н. Справочник по пестицидам. 1985, Москва, Химия, с.352.
15. Tanoury G.J., Hett R., Wilkinson H.S., Wald S.A., Senanayake C.H. Total synthesis of (2R,4S,2'S,3'R)-hydroxytraconazole: implementations of a recycle protocol and a mild

- and safe phase-transfer reagent for preparation of the key chiral units. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2003, V 14, № 22 p. 3487-3493.
16. 2-(1-Triazolymethyl)-2-(p-chlorophenyl)dioxolane derivatives as herbicides, plant grow regulators and agricultural fungicides. Заявка *Japan Pat.* 62-103081 (1985). *Chem.Absts.*, 1987, V 107, № 9, 77812b.
 17. Simmons H.E., Wiley D.W. Fluoroketones. I. *J.Am.Chem.Soc.* 1960, V 82, N 9, p. 2288-2296.
 18. Lukacs G., Porcs-Makkay M., Simig G. Lithiation of 2-(chloroaryl)-2-methyl-1,3-dioxolanes and application in synthesis of new *ortho*-functionalized acetophenone derivatives. *Tetrahedron Letters*. 2003, V 44, № 15, p. 3211-3214.
 19. Adams R.D., Barnard T.S., Brosius K. Synthesis of 1,3-dioxolanes by the addition of ketones to epoxides by using $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{NCMe})_3]^{2+}$ as catalyst. *Journal of Organometallic Chemistry*. 1999, V 582, № 2, p.358-361.
 20. Bucsi I., Meleg A., Molnár Á., Bartók M. Bronsted acid catalyzed formation of 1,3-dioxolanes from oxiranes and ketones. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 2001, V 168 p.47-52.
 21. Blacknett B.N., Coxon J.M., Hartshorn M.P., Lewis A.J., Little G.R., Wright G.J. The mechanism of 1,3-dioxolane formation from the BF_3 -catalysed reaction of epoxides with carbonyl compounds. *Tetrahedron*. 1970, V 26, № 5, p. 1311-1313.
 22. Brownbridge P. Silyl enol ethers in synthesis. Part I. *Synthesis*. 1983, № 1, p.1-28.
 23. Brownbridge P. Silyl enol ethers in synthesis. Part II. *Synthesis*. 1983, № 2, p.85-104.
 24. Lee T.V., Toczek J. Regiospecific synthesis of α -hydroxy ketones. *Tetrahedron Letters*. 1982, V 23, № 28, p. 2917-2920.
 25. Rubottom G.M., Yazquez M.A., Pelegrina D.R. Peracid oxidation of trimethylsilyl enol ethers: a facile α -hydroxylation procedure. *Tetrahedron Letters*. 1974, № 49-50, p. 4319-4322.
 26. Moriarty R.M., Pzakash O., Duncan M.P. Hypervalent iodine oxidation of enol silyl ethers using boron trifluoride etherate. A direct route to aryl hydroxymethyl ketones. *Synthesis*. 1985, № 10, p.943-944.
 27. Meskens F.A.J. Methods for the preparation of acetals from alcohols of oxiranes and carbonyl compounds. *Synthesis*. 1981, № 7, p.501-522.
 28. Larson G.L., Hernandez A. The reaction of trimethylsilyl enol ethers with diols. *J.Org.Chem.* 1973, V 38, № 22, p.3935-3936.

29. Schweizer E.E., Hayes J.E., Lee K.J., Rheingold A.L. Reactions of Azines. 10. Synthesis of 4*H*,6*H*-pyrazino[1,5-*c*]oxazol-4-ylidines, 4*H*-pyrrolo[1,2-*b*]pyrazol-4-ones, and/or 4*H*,8*H*-pyrazolo[1,5-*c*][1,3]oxazepin-4-ones. *J.Org.Chem.* 1987, V 52, № 7, p.1324-1332.
30. Hassner A., Reuss R.H., Pinnick H.W. Hydroxylation of carbonyl compounds via silyl enol ethers. *J.Org.Chem.* 1975, V 40, № 23, p.3427-3429.
31. Moriarty R.M., Hou K.Ch. α -Hydroxylation of ketones using o-iodosylbenzoic acid. *Tetrahedron Letters*. 1984, V 25, № 7, p. 691-694.
32. Moriarty R.M., Hu H., Gupta S.C. Direct α -hydroxylation of ketones using iodosobenzene. *Tetrahedron Letters*. 1981, V 22, № 14, p. 1283-1286.
33. Lenke K., Theil F., Kunath A., Schick H. Lipase-catalysed kinetic resolution of phenylethan-1,2-diol by sequential transesterification - the influence of the solvent. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1996, V 7, № 4, p. 971-974.
34. Chang H.T., Sharpless K.B. A practical route to enantiopure 1,2-aminoalcohols. *Tetrahedron Letters*. 1996, V 37, № 19, p. 3219-3222.
35. Leone-Bay A. Lithium diphenylphosphide as a reagent for dehydroxylation of α -hydroxy ketones. *J.Org.Chem.* 1986, V 51, № 12, p.2378-2379.
36. Hanzlik R.P., Shearer G.O. Transition state structure for peracid epoxidation. Secondary deuterium isotope effects. *J.Am.Chem.Soc.* 1975, V 97, N 18, p. 5231-5233.
37. Bolm C. Vanadium-catalyzed asymmetric oxidations. *Coordination Chemistry Reviews*. 2003, V 237 p. 245-256.
38. Palucki M., Pospisil P. J., Zhang W., Jacobsen E. N. Highly enantioselective, low-temperature epoxidation of styrene. *J.Am.Chem.Soc.* 1994, V 116, p. 9333-9334.
39. Fung W.H., Yu W.Y., Che C.M. Mechanistic Investigation of the Oxidation of Aromatic Alkenes by Monooxoruthenium (IV). Asymmetric Alkene Epoxidation by Chiral Monooxoruthenium (IV) Complexes. *J.Org.Chem.* 1998, V 63, p. 7715-7726.
40. Capriati V., Florio S., Luisi R., Salomone A. Oxiranyl Anion-Mediated Synthesis of Highly Enantiomerically Enriched Styrene Oxide Derivatives. *Organic letters*. 2002, V 4, № 14, p.2445-2448.
41. Huang J., Corey E. J. A Mechanistically quided design leads to the synthesis of an efficient and practical new reagent for the highly enantioselective, catalytic dihydroxylation of olefins. *Organic letters*. 2003, V 5, № 19, p.3455-3458.

42. Casas J.S., Garcya-Tasende M.S., Sordo J. Main group metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones. A structural review. *Coordination Chemistry Reviews*. 2000, V 209, p. 197–261.
43. John R.P., Sreekanth A., Kurup M.R.P., Usman A., Ibrahim A.R., Fun H.K. Spectral studies and structure of a 2-hydroxyacetophenone 3-hexamethyleneiminyl thiosemicarbazone(-2) copper(II) complex containing 1,10-phenanthroline. *Spectrochimica Acta: Part A*. 2003, V 59, p.1349-1358.
44. Lobana T.S., Casas J.S., Castineiras A., Garcya-Tasende M. S., Sanchez A., Sordo J. Diphenylthallium(III) thiosemicarbazones: flexibility of coordination in the solid state and polymorphism in chloroform solution. *Inorganica Chimica Acta*. 2003, V 347 p.23-32.
45. John R.P., Sreekanth A., Kupur M.R.P., Mobin S.M. *Polyhedron*. 2002, V 21, p.2515-2521.
46. Erian A. W., Sherif S. M., Gaber H. M. The Chemistry of α -Haloketones and Their Utility in Heterocyclic Synthesis. *Molecules*. 2003, № 8, p.793-865.
47. Paul S., Gupta V., Loupy A. Microwave-induced selective synthesis of α -bromo- and α,α -dibromoalkanones using dioxane-dibromide and silicagel under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters*. 2003, V 44, №, p.439-442.
48. Общая органическая химия. Т 2., Москва, Химия., 1982., с. 820.
49. Чехута В.Г., Кучерова Л.А. ω -Бромацетофенон. Методы получения химических реактивов и препаратов. 1970, Выпуск 22, с. 40.
50. Синтезы органических препаратов. 1949, Сб.1, с. 138.
51. King L.C., Ostrum G.K. Selective Bromination with Cupper (II) Bromide. . *J.Org.Chem*. 1964, V 29, № 12, p. 3459-3461.
52. Завьялов С.И., Ежова Г.И., Ситкарева И.В., Дорофеева О.В., Завозин А.Г., Румянцева Е.Е., $\text{Br}_2\text{-CO(NH}_2)_2\text{-AcOH}$ – система для высокоселективного α -ионобромирования кетонов. *Изв. АН СССР. Сер. Хим.* 1989, № 10, с.2392.
53. Родыгин М.Ю., Михайлов В.А., Савелова В.А. Селективное монобромирование кетонов дибромброматом бис(диметилацетамид)-водорода. *Ж. Орг. химии*. 1994, Т 30, Вып. 6, с.827-832.
54. Arrieta A., Janboa I., Palomo C. Reagents and synthetic methods. 38. 4-(Dimethylamino)pyridinium bromide perbromide as a new brominating agent for organic compounds. *Synth. Commun*. 1984, V 14, № 10, p. 939-945.

55. Forlani L. 2,4-Diamino-1,3-thiazole hydrotribromide a new brominating agent. *Synthesis*. 1980, № 6, p. 487-489.
56. Magen S., Oren j., Fuchs B. Novel bromination reagents. Hexabromocyclopentadiene: bromination of activated saturated sites. *Tetrahedron Letters*. 1984, V 25, № 31, p. 3369-3372.
57. Bloch R. 5,5-Dibromo-2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxane a new brominating agent for saturated and α,β -unsaturated carbonyl compounds. *Synthesis*. 1978, № 2, p.140-142.
58. Sekiya M., Ito K., Suzuki K. 2-Bromo-2-cyano-N,N-dimethylacetamide as a new brominating agent. *Tetrahedron*. 1975, V 11, № 3, p. 231-233.
59. Sanches E.I., Fumarola M.J. N-Bromosaccharin: Benzylic and α -Carbonylic Bromination. *J.Org.Chem*. 1982, V 47, № 8, p. 1588-1590.
60. Sket B., Zupan M. α -Bromination of ketones with the bromine complex of poly(styrene-4-vinylpyridine). *Synth. Commun*. 1989, V 19, № 13-14, p. 2481-2487.
61. Adhikari M.V., Samant S.D. Sonochemical bromination of acetophenones using *p*-toluenesulfonic acid – N-bromosuccinimide. *Ultrasonics Sonochemistry*. 2002, № 9, p.107-111.
62. Calo V., Lopez L., Valentino, D.S. Direct regiospecific synthesis of bromoketones from epoxides. *Synthesis*. 1978, № 2, p. 139-140.
63. Dirania M.K.D., Imseeh H.W. Light-induced ketalisation of phenayl halides. *Chemistry and Industry*. 1976, № 18, p.788-789.
64. Ma Y., Liu H., Chen L., Cui X., Zhu J., Deng J. Asymmetric Transfer Hydrogenation of Prochiral Ketones in Aqueous Media with New Water-Soluble Chiral Vicinal Diamine as Ligand. *Organic letters*. 2003, V 5, № 12, p.2103-2106.
65. Dhar D.N. The Chemistry of Chalcones and related compounds. New York, A wiley-interscience publication. 1981. p. 285.
66. Inuma M., Mizuno M. Natural occurrence and synthesis of 2'-oxygenated flavones, flavonols, flavanones and chalcones. *Phytochemistry*. 1989, V 28, № 3, p. 681-694.
67. Meng C. Q., Zheng X. S., Ni L., Ye Z., Simpson J. E., Worsencroft K. J., Hotema M. R., Weingarten M. D., Skudlarek J. W., Gilmore J. M., Hoong L. K., Hill R. R., Marino E. M., Suen K.L., Kunsch C., Wasserman M. A., Sikorski J. A. Discovery of novel heteroaryl substituted chalcones as inhibitors of TNF- α -induced VCAM-1 expression. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2004, V 14, p.1513–1517.

68. Edwards M. L., Stemerick D.M., Sunkara P.S. Chalcones: A New Class of Antimitotic Agents. *J. Med. Chem.* 1990, V 33, p.1948-1954.
69. Barron D., Ibrahimt R. K. Isoprenylated flavonoids-a survey. Review article number 116. *Phytochemistry*. 1996, V 43, № 5, p. 921-982.
70. Cook J., Samman G. Flavonoids. *J.Nutr.Biochem.* 1996, V 7, № 2, p.67-76.
71. Моисеев И.К., Земцова М.Н., Макарова Н.В., Пименов А.А. Новые ароматические α,β -непредельные кетоны на основе (1-адамантил)ацетона. *Ж. Орг. химии*. 2000, Т 36, Вып. 3, с.454-455.
72. Органикум. Москва, Мир. 1979. Т 2, с.143.
73. Filler R., Beaucaire V.D., Kang H.H. Polyfluoroaryl carbonyl chemistry. Benzalacetophenones. *J.Org.Chem.* 1975, V 40, № 7, p.935-939.
74. Noyce D.S., Pryor W.A. Carbonyl reactions. I. Kinetics and mechanism of the acid-catalyzed aldol condensation of benzaldehyde and acetophenone. *J.Am.Chem.Soc.* 1955, V 77, № 6, p.1397-1401.
75. Wagman A.S., Wang L., Nuss J.M. Simple and Efficient Synthesis of 3,4-Dihydro-2-pyridones via Novel Solid-Supported Aza-Annulation. *J. Org. Chem.* 2000, V 65, p. 9103-9113.
76. Cravotto G., Demetri A., Nano G.M., Palmisano G., Penoni A., Tagliapietra S. The Aldol Reaction under High-Intensity Ultrasound: A Novel Approach to an Old Reaction. *Eur. J. Org. Chem.* 2003, p. 4438-4444.
77. Joshi K.C., Dandia A., Bhagat S. Synthesis and antibacterial activity of some novel fluorine containing spiro[3*H*-indole-3,3'-[3*H*]-pyrazol]-2(1*H*)-one derivatives. *J. Indian Chem. Soc.* 1990, V 67, p.753-756.
78. Гетероциклические соединения. Под ред. Р.Эльдерфилда. Иностранная литература, Москва. 1954. Т 3, с.118.
79. Woodard C.L., Li Z., Kathcart A.K., Terrell J., Gerena L., Lopez-Sanchez M., Kyle D.E., Bhattacharjee A.K., Nichols D.A., Ellis W., Prigge S.T., Geyer J.A., Waters N.C. Oxindole-Based Compounds Are Selective Inhibitors of *Plasmodium falciparum* Cyclin Dependent Protein Kinases. *J. Med. Chem.* 2003, V 46, p. 3877-3882.
80. Sekimata K., Han S.Y., Yoneyama K., Takeuchi Y., Yoshida S., Asami T. A Specific and Potent Inhibitor of Brassinosteroid Biosynthesis Possessing a Dioxolane Ring. *J. Agric. Food Chem.* 2002, V 50, p.3486-3490.

81. Sekimata K., Uzawa J., Han S.Y., Yoneyama K., Takeuchi Y., Yoshida S., Asami T. Brz220 a novel brassinosteroid biosynthesis inhibitor: stereochemical structure–activity relationship. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2002, V 13, p. 1875–1878.
82. Camps P., Farres X. Stereoselective Syntheses of Both Enantiomers of Ketoconazole from (R)- and (S)-Epichlorohydrin. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1995, V 6, № 6, p. 1283–1294.
83. Kim Y.H., Cheong C.S., Lee S.H., Jun S.J., Kimb K.S., Cho H.S. Lipase-catalyzed resolution of 1,3-dioxolane derivatives: synthesis of a homochiral intermediate for antifungal agents *Tetrahedron: Asymmetry*. 2002, V 13, p. 2501–2508.
84. Heeres J., Cutsem J.V. Antimycotic Imidazoles. 5.¹ Synthesis and Antimycotic Properties of 1-[[2-Aryl-4-(arylalkyl)-1,3-dioxolan-2-yl]methyl]-1*H*-imidazoles. *J. Med. Chem.* 1981, V 24, p.1360-1364.
85. Visweswariah S., Prakash G., Bhushan V., Chandrasekaran S. One pot α -Bromoacetalization of carbonyl compounds. *Synthesis*. 1982, № 4, p.309-310.
86. Вершинин С.С., Макаева Р.М., Зорина Л.М., Зорин В.В., Рахманкулов Д.Н., Бромирование 1,3-диоксоланов молекулярным бромом. *Журнал Общей Химии*. 1996, Т 66, Вып.7, с.1177-1179.
87. Gaudry M., Marquet A. Difference d'orientation de l'enolisation acido catalysee des cetonnes dissymetriques et de leurs cetals. *Bull.Soc.Chim.France*. 1969, № 11, p. 4169-4178.
88. Marquet A., Dvolaitzki M., Kagan H.B., Mamlok L., Ouannes C., Jacques J. Choix d'un reactif, bromination des cetals cyciques. *Bull.Soc.Chim.France*. 1961, № 10, p. 1822-1831.
89. Canpolat E. Kaya M., Gorgulu. The synthesis and characterization of 1,2-dihydroxyimino-3,6-di-aza-8,9-O-iso-butyldiene nonane and its complexes with Ni(II), Cu(II), Zn(II) and Cd(II). *Polish J.Chem.* 2002, V 76, № 5, p.687-694.
90. Smith J.H., Heidema J.H., Kaiser E.T. Synthesis and structure determination of a thermally labile *anti*-alkyl aryl ketoxime. *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, V 94, № 26, p.9274-9276.
91. Десенко С.М., Орлов В.Д. Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов. Харьков, Фолио. 1998. с. 145.
92. Lin Y.M., Zhou Y., Flavin M.T., Zhou L.M., Nie W., Chen F.C. Chalcones and flavanoids as anti-tuberculosis agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2002, V 10, p.2795-2802.

93. Funabashi K., Saida Y., Kanai M., Arai T., Sasai H., Shibasaki M. Catalytic asymmetric Michael addition of nitromethane to enones controlled by (*R*)-LPB. *Tetrahedron Letters*. 1998, V 39, № 41, p.7557–7558.
94. Yadav J.S., Anuradha K., Reddy B.V.S., Eeshwaraiah B. Microwave-accelerated conjugate addition of aldehydes to α,β -unsaturated ketones. *Tetrahedron Letters*. 2003, V 44, p.8959–8962.
95. Bonini C., Righi G. A critical outlook and comparison of enantioselective oxidation methodologies of olefins. *Tetrahedron*. 2002, V 58, p. 4981-5021.
96. Adam W., Rao P.B., Degen H.G., Saha-Möller C.R. Metal-Template Effect in the Asymmetric Weitz-Scheffer Epoxidation of α,β -Enones by an Optically Active Hydroperoxide. *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, V 122, № 23, p.5654-5655.
97. Arai S., Tsuge H., Shioiri T. Asymmetric epoxidation of α,β -unsaturated ketones under phase-transfer catalyzed conditions. *Tetrahedron Letters*. 1998, V 39, № 41, p.7563–7566.
98. Reddy D.B., Reddy B.V., Seshamma T., Reddy N.B., Reddy M.V.R. Phase-transfer-catalyzed cyclopropanation. Synthesis of 1,2-dibenzoyl-3-arylcyclopropanes. *Synthesis*. 1989, № 4, p.289-290.
99. El-Hashash M.A., Soliman F.M.A., Souka L.M., Salman A.S.S. Synthesis and reactions of some new pyrazolines from chalcones and the screening of their antibacterial activities. *Revue Roumaine de Chimie*. 1995, V 40, № 1, p.59-65.
100. Bayoumy B.E., El-Bahie S., El-Latif G.A. Synthesis of some Δ^2 -pyrazolines, Δ^2 -isoxazolines and 2-thiopyrimidine derivatives likely to possess antibacterial activity. *Revue Roumaine de Chimie*. 1993, V 38, № 6, p.701-707.
101. Saleh R.M., Soliman A.Y., Soliman F.M.A. Some reactions of chalcone epoxides. *Revue Roumaine de Chimie*. 1991, V 36, № 11-12, p.1337-1343.
102. Latif N., Mishriky N., Basyouni W. Newer heterocycles from fluorochalcones. *Heterocycles*. 1984, V 21, № 2, p.459-467.
103. Palaska E., Erol D., Demirdamar R. Synthesis and antidepressant activities of some 1,3,5-triphenyl-2-pyrazolines. *Eur.J.Med.Chem.* 1996, V 31, p. 43-47.
104. Palaska E., Aytemir M., Uzbay G.T., Erol D. Synthesis and antidepressant activities of some 3,5-diphenyl-2-pyrazolines. *Eur.J.Med.Chem.* 2001, V 36, p.539-543.
105. Гетероциклические соединения. Москва, Под ред. Р.Эльдерфилда. Иностранная Литература. 1961, Т.5, с.42.

106. Holla B.S., Akberali P.M., Shivamanda M.K. Studies on arylfuran derivatives. Part X. Synthesis and antibacterial properties of arylfuran- Δ^2 -pyrazolines. *IL Farmaco*. 2000, V 55, p.256-263.
107. Завьялов С.И., Кравченко Н.Е., Ежова Г.И., Ситкарева И.В., Дорофеева О.В., Завозин А.Г., Куликова Л.Б., Румянцева Е.Е. *Хим.-Фарм.журнал*. 1992, № 5, с.76-79.
108. Моисеев И.К., Земцова М.Н., Макарова Н.В. Синтезы азотсодержащих гетероциклических соединений на основе α -галогенкетонов. *Химия гетероциклических соединений*. 1994, № 7, с. 867-885.
109. Ивановский В.И. Химия гетероциклических соединений. Москва, Высшая школа. 1978, с.191.
110. Joachim R. Facile Access to N-Triazolyl α -Amino Acids from α -Bromo Ketones and α -Amino Acids. *Tetrahedron*. 2000, V 56, p.3161-3165.
111. Kazzouli S.E., Berteina-Raboin S., Mouaddib A., Guillaument G. Solid Support synthesis of 2,4-disubstituted triazoles and aminothiazoles. *Tetrahedron Letters*. 2002, V 43, p. 3193-3196.
112. Kodomori M., Aoyama T., Suzuki Y. One-pot synthesis of 2-aminothiazoles using supported reagents. *Tetrahedron Letters*. 2002, V 43, p.1717-1720.
113. Liu H., Li Z., Anthonsen T. Synthesis and fungicidal Activity of 2-Imino-3-(4-arylthiazol-2-yl)-thiazolidin-4-ones and their 5-arylidene derivatives. *Molecules*. 2000, V 5, p.1055-1061.
114. Suni M.M., Vipin A.N., Joshua C.P. Heterocyclization of 1-alkyl-2-thiobiureas with α -haloketones. *Tetrahedron Letters*. 2001, V 42, p.97-99.
115. Bailey N., Dean A.W., Judd D.B., Middlemiss D., Storer R., Watson S.P. A convenient procedure for the solution phase preparation of 2-aminothiazole combinatorial libraries. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 1996, V 6, № 12, p.1409-1414.
116. Meakins G.D., Musk S.R.R., Robertson C.A., Woodhouse L.S. Substituted imidazo[2,1-*b*]thiazoles from 2-aminothiazoles and α -bromo ketones: efficient preparation and proof of structure. *J.Chem.Soc. Perkin Trans I*. 1989, p.643-648.
117. Collini M.D., Miller C.P. A highly efficient, one-pot synthesis of benzo[*b*]fluoren-10ones. *Tetrahedron letters*. 2001, V 42, p. 8429-8431.
118. Parry Keith Peter, Worthington Paul Anthony. Triazolforbindelser. Заявка 162523, Дания (Заявл. 29.07.1986). (Опубл. 11.11.91) РЖХим. 1993, 4 О421.

119. Parry Keith Peter, Worthington Paul Anthony, Rathmell William George. 1,2,4-Triazolderivater. *Патент* 155772, Норвегия (Заявл. 21.08.1980). (Опубл. 20.08.87). РЖХим. 1988, 1 О416.
120. Jautelat Manfred, Sckerkenbeck Jurgen et. All. Halogenalkyl-azolyl-derivate. *Заявка* 4100516, ФРГ (Заявл. 10.01.1991). (Опубл. 16.07.92) РЖХим. 1993, 7 О392.
121. Kramer W., Timmler H., Buchel K.H., Brandes W., Frohnerger P.e., Scheinpflug H. Metallsalzkomplexe von 1-Phenyl-2-triazolyl-athyl-derivaten, verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Fungizise. *Заявка* 2725214, ФРГ (Заявл. 3.06.77.). (Опубл. 14.12.78) РЖХим. 1980, 4 О368.
122. Timmler H., Kramer W., Buchel K.H., Brandes W., Frohnerger P.E., 1-(2-Phenylathyl)-triazolium Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Fungizide. *Заявка* 2725314, ФРГ (Заявл. 4.06.77.). (Опубл. 14.12.78) РЖХим. 1980, 4 О370.
123. Dutsmann Stefan, Reinecke Paul, Scheinpflug Hans. Verwendung von 1-(4-chlorphenyl)-4,4-dimethyl-3-(1,2,4-triazol-1-yl-methyl)-pentan-3-ol zur Bekämpfung von Pseudocercospora herpotrichoides. *Заявка* 3720998, ФРГ (Заявл. 25.06.87.). (Опубл. 05.01.89). РЖХим. 1989, 20 О281.
124. Wenderoth Bernd, Rentzea costin, Ammermann Eberhard, et. All. Triazolylethylether und dieze enthaltende Fungizide. *Заявка* 3620657, ФРГ (Заявл. 20.06.86.). (Опубл. 7.01.88). РЖХим. 1989, 3 О383.
125. Reuther W., Eine einfache synthese von keten-O,N- und keten-O,O-acetalen durch tosylat-eliminierung. *Liebigs Ann.Chem.* 1988, V 3, p.235-240.
126. Barnavon Marc, Dutriel Philippe, Rene Ravaux, et. All. Utilisation de derives du 1,2,4-triazole pour combattre les matadies de taille des plantes perennes. *Заявка* 2609368, Франция (Заявл. 14.01.87.). (Опубл. 15.07.88) РЖХим. 1989, 14 О370.
127. Schaub Frits, Schneider Rupert. Novel azole compounds. *Заявка* 2145717, Великобритания (Заявл. 28.08.84.). (Опубл. 3.04.85). РЖХим. 1986, 5 О415.
128. Miller G.A. 1-(α -n-Butylthio-2,4-dichlorophenetyl)imidazol-3-yl and fungicidal use thereof. *Патент* 4389409, США (Заявл. 18.03.77). РЖХим. 1984, № 2 О342.
129. Stetter J., Lieb F. Innovation in Crop Protection: Trends in Research. *Angew.Chem.Int.Ed.*, 2000, V39, p.1724-1744.
130. Owen W.J., Donzel B. Oxidative degradation of chlortoluron, propiconazole, and metalaxyl in suspension cultures of various crop plants. *Pesticide Biochemistry and physiology.* 1986, V 26, p.75-89.

131. Buttler B. Gas chromatographic determination of propiconazole and etaconazole in plant material, soil, and water. *J.Agric.Food Chem.* 1983, V 31, p.762-765.
132. Мельников Н.Н., Мильштейн К.М. Методы получения азольных системных фунгицидов. *Хим.пром.* 1987, №4, с.202-206.
133. Sturm E., Eckhardt W., Gloor B., Nyfeler R. Proces for preparation of 1H-azole derivatives. *Патент* 4259505, США (1981). РЖХим. 1982, 1 О 425.
134. Heeres J. 2-Aryl-1,3-Dioxolanes. *Патент* 4141908, США (Заявл. 02.06.77). РЖХим. 1979, 21 О85.
135. Heeres J. Imidazole derivatives and intermediates in their preparation. *Патент* 4154738, США (1979). РЖХим. 1980, 4 О85.
136. Hoeres Jan, Backx Leo, Hubele Adolf. 2-Phenyl-2-(1(H)-imidazolylmethyl)-1,3dioxan-derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, mikrobizide Mittel enthaltend diese Wirkstoffe sowie ihre Verwendung. *Патент* 634842, Швейцария (Заявл.25.07.78.).(Опубл. 28.02.83). РЖХим. 1983, 22 О 280.
137. Heeres J.1,3-Dioxolan-2-ylmethylimidazoles. *Патент* 4141908, США (1975). *Chem.Abstrs.*, 1976, V 85, № 3, 21361.
138. Heeres J. 1-(4-Alkyl-2-aryl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-1-H- imidazoles. *Патент* 4156008, США (1979). *Chem.Abstrs.*, 1979, V 91, № 25, 211412с.
139. Heeres J.1,3-Dioxolan-2-ylmethylimidazoles.. *Заявка* 2602770, ФРГ (1975). *Chem.Abstrs.*, 1977, V 86, № 5, 29811b.
140. Heeres J. Imidazole derivates and intermediates in their preparation. *Патент* 4181664, США (Заявл. 19.06.78). РЖХим. 1980, 2 О69.
141. Heeres J. 1-(2-Ar-4R-1,3-dioxolan-2ylmethyl)-imidazoles. *Патент* 4101666, США (1975). *Chem.Abstrs.*, 1979, V 90, № 11, 87459.
142. Heeres J. 1-(2-Aryl-4-aryloxymethyl-1,3-dioxolan-2ylmethyl)-imidazoles. *Патент* 4101666, США (1975). *Chem.Abstrs.*, 1979, V 90, № 11, 87466.
143. Udo K., 2-Aryl -2-azolylmethyl-1?3-dioxepine. *Заявка* 3232737, ФРГ (1982). *Chem.Abstrs.*, 1984, V 101, № 3, 23515q.
144. Van Reet Gustaaf, Heeres Jan, Wals Lourens. Antimicrobial and plant-growth-regulating triazole derivatives. 4160838, США (Заявл. 3.01.78). РЖХим. 1980, 3 О 353.
145. Heeres J., Backx L., Hubele A., Nyfeler R. Substituted 1-(2-aryl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazoles *Патент* 4338327, США (Заявл. 29.06.79). РЖХим. 1983, 22 О 281.

146. Jorgen A.A., Per G. The absolute configuration of econazole, an antifungal agent. The crystal structure of (R) – (-) –econazole hydrobromide. *Acta Chem.Scand.* 1987, V A41, № 9, p. 496-500. РЖХИМ. 1988, 13 Ж 17.
147. Heeres J., Backx L.J.J., Mostmans J.H., Van Cutsem J. Antimycotic imidazoles. IV. Synthesis and antifungal activity of ketoconazole. A new potent orally active broad-spectrum antifungal agent. *J.Med.Chem.* 1979, V 22, № 8, p.1003-1005. *Chem.Abstrs.*, 1979, V 91, № 9, 68509.
148. Кример М.З., Стынгач Е.П. Синтез 2,4-бис(азолилметил)-2-(2,4-дихлорфенил)-1,3-диоксоланов. *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Republicii Moldova. Ştiinţe biologice şi chimice.* 1994, № 2, p.55-58.
149. Голышин Н.М. Новые системные фунгициды и их использование. *Ж.В.Х.О. им Д.И.Менделеева.* 1984, Т29, №1, с.74-83.
150. Van Gestel J., Heeres J., Janssen M., Van Reet G. *Pestic.Sci.*, 1980, V 11, №1, p.95-103.
151. Jager G., *Pest.Chem. Human Welfare and Environ. Proc.* 5th Intern.Congr.Kyoto.Oxford. Pergamon Press, 1983, V1, p.55-67.
152. Nyfeler R., Huxley P. British crop protection conference., 1986, 3B-2, p.207-215.
153. Macaev F., Rusu G., Pogrebnoi S., Shepeli F., Stingach E., Radul O., Gudima A., Coban A., Sterbec I., Roman R., R.Reynolds. New 5-aryl(heteryl)-2-thio-1,3,4-oxadiazoles from 4-aminobenzoic acid. Synthesis and biological activity. International Conference “New Technologies of Obtaining and Application of Biologically Active Substances” Alushta, 2002, p. 39.
154. R. Reynolds., F. Macaev, G.Rusu, S. Pogrebnoi, F. Shepel, E. Stingaci, O. Radul, A. Gudima, A. Coban, I. Sterbet, and R. Roman. Preparation and Evaluation of Novel 5-Heteryl-2-thio-1,3,4-oxadiazoles Derived from Substituted Benzoic Acids. The 8th Annual SBS Conference and Exhibition. Hague, Netherlands. 2002, p.169.
155. Macaev F., Pogrebnoi S., Sepeli F., Stingaci E., Radul O., Gudima A., Coban A., Sterbet I., Rusu G., Reynolds R., Roman R. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Novel 5-Aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazoles Derived from Substituted Benzoic Acids. *International symposium on drug discovery and process research (DDPR-2003)*, Kolhapur, India, 2003, p. 31.
156. Макаев Ф.З., Погребной С.И., Русу Г.Г. 5-Фенил-2-меркаптометил-(2-фенил-1,3-диоксолан)-1,3,4-оксадиазол: синтез и антитуберкулезная активность. Материалы

Российской конференции «Химия и медицина» В книге «Проблемы создания новых лекарственных средств».Гилем, Уфа, Россия, 2003, с. 74.

157. Макаев Ф.З., Погребной С.И., Русу Г.Г., Гудима А.П. Синтез и биологическая активность производных. 5-(2-гидроксифенил)-2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов. Материалы Российской конференции «Химия и медицина» В книге «Проблемы создания новых лекарственных средств».Гилем, Уфа, Россия, 2003, с. 75.

158. Погребной С. Синтез и биологическая активность 5-(2-гидроксифенил)-2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов. Cercetări în domeniul chimiei. Realizări și perspective. Chișinău, Î.E.P. Știința.2003, V 2, p.106-109.

159. Погребной С. Синтез и антитуберкулезная активность 5-фенил-2-[2-меркаптометил-2-(фенил-1,3-диоксолано)]-1,3,4-оксадиазола. Cercetări în domeniul chimiei. Realizări și perspective. Chișinău, Î.E.P. Știința.2003, V 2, p. 110-112.

160. Макаев Ф.З., Погребной С.И., Русу Г., Штербец И., Гудима А. Синтез новых 5-(3-п',п'диметилтио-уреидофенил)-2-арилоксометилсульфанил-1,3,4-оксадиазолов. Материалы Российской конференции «Химия и медицина» В книге «Проблемы создания новых лекарственных средств».Гилем, Уфа, Россия, 2003, с. 76.

161. Pogrebnoi S., Rusu Gh., Gudima A., Macaev F. Synthesis and antituberculosis activity of derivatives of 5-(2- and 4-hydroxyphenyl)-2-[2-mercaptomethyl-2-(phenyl-1,3-dioxolano)]-1,3,4-oxadiazoles. The 1st International Conference of the Moldavian Chemical Society. Chisinau, Moldova. 2003, p. 186.

162. Pogrebnoi S., Gudima A., Sterbet I., Rusu Gh., Macaev F. 5-Phenyl-2-(phenacyl)thio-1,3,4-oxadiazoles: synthesis and antituberculosis activity. The 1st International Conference of the Moldavian Chemical Society. Chisinau, Moldova. 2003, p. 187.

163. Гайлюнас И.А., Кальян Ю.Б., Комиссаров В.Д., Кример М.З., Погребной С.И., Ройтбурд Г.В., Садрисламов Р.М., Светкина Е.Ю., Цырлина Е.М. Способ получения 2-бромметил-4-пропил-2-(2,4дихлорфенил)-1,3-диоксолана. *Авторское свидетельство* 149010 от 1 марта 1989.

164. Толстиков Г.А., Джемилев У.М., Комиссаров В.Д., Садрисламов Р.М., Сафиулин Р.Л., Шафиков Н.Я., Куковинец А.Г., Николаев А.И., Зарипов Р.Н., Шерешовец В.В., Гайлюнас И.А., Цырлина Е.М., Балежина Г.Г., Новицкая Н.Н., Берг А.А., Соболев А.С., Зеленова Л.М., Иванов Г.Е., Сомов Н.А., Колчин Г.А., Селимов Ф.А., Ахунов И.Р., Назаров А.М., Кример М.З., Светкина Е.Ю., Ройтбурд Г.В., Кальян Ю.Б., Радул О.М., Погребной С.И., Рейнбольд А.И. Химия и технология производства

пропиконазола и тиодана: кинетика, продукты, термохимия и математическое описание стадий синтеза. Всесоюзное координационное совещание по пестицидам. Черноголовка. 1988, с.78.

165. Кример М.З., Тащи В.П., Ройтбурд Г.В., Штырков И.М., Манаев С.А., Малиновский С.Т., Пуцыкин Ю.Г. Региоспецифичный синтез арил- и алкил(1,2,4-триазолил-1-илметил)кетонов. *Доклады АН СССР*. 1989, Т 308, № 5, с.1155-1155

166. Buiger P.G., Cottrell I.F., Cowden C.J., Davies A.J., Dolling U.H. An investigation into alkylation of 1,2,4-triazole. *Tetrahedron Letters*. 2000, V 41, № 47, p. 1297-1301.

167. Fujita Takayuki, Kitazawa Yoshikazu, Akita Tadashi, Tani Isamu. 1-Benzoyldibromomethyl-2-methylimidazole as a fungicidal agent. *Патент* 4577032, США (Заявл. 15.06.84).

168. Zhang A., Xiong W., Hilbert J. E.; DeVita E.K., Bidlack J.M., Neumeyer J.L. 2-Aminothiazole-Derived Opioids. Bioisosteric Replacement of Phenols. *J. Med. Chem.*, 2004, V47, p.1886-1888.

169. Misra, Raj N.; Xiao, Hai-yun; Kim, Kyoung S., Lu, Songfeng; Han, Wen-Ching; Barbosa, Stephanie A.; Hunt, John T.; Rawlins, David B.; Shan, Weifang; Ahmed, Syed Z.; Qian, Ligang; Chen, Bang-Chi; Zhao, Rulin; Bednarz, Mark S.; Kellar, Kristen A.; Mulheron, Janet G.; Batorsky, Roberta; Roongta, Urvashi; Kamath, Amrita; Marathe, Punit; Ranadive, Sunanda A.; Sack, John S.; Tokarski, John S.; Pavletich, Nikola P.; Lee, Francis Y. F.; Webster, Kevin R. S.; Kimball. David. *N*-(Cycloalkylamino)acyl-2-aminothiazole Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinase 2. *N*-[5-[[[5-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl]thio]-2-thiazolyl]-4-piperidinecarboxamide (BMS-387032), a Highly Efficacious and Selective Antitumor Agent. *J. Med. Chem.*, 2004, V47, p.1719-1728.

170. Kim, K. S. S.; Kimball, D.; Misra, R.N.; Rawlins, David B.; Hunt, John T.; Xiao, Hai-Yun; Lu, Songfeng; Qian, Ligang; Han, Wen-Ching; Shan, Weifang; Mitt, Toomas; Cai, Zhen-Wei; Poss, Michael A.; Zhu, Hong; Sack, John S.; Tokarski, John S.; Chang, Chieh Ying; Pavletich, Nikola; Kamath, Amrita; Humphreys, William; Marathe, G. Punit; Bursuker, Isia; Kellar, O Kristen A.; Roongta, Urvashi; Batorsky, Roberta; Mulheron, Janet G.; Bol, David; Fairchild, Craig R.; Lee, Francis Y.; Webster Kevin R. Discovery of Aminothiazole Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinase 2: Synthesis, X-ray Crystallographic Analysis, and Biological Activities. *J. Med. Chem.* 2002, V45, p.3905-3927.

171. Liu, H.L., Li Z., Anthonsen T. Synthesis and Fungicidal Activity of 2-Imino-3-(4-arylthiazol-2-yl)-thiazolidin-4-ones and Their 5-Arylidene Derivatives. *Molecules.*, 2000, №5, p.1055-1061.

172. Prediction of Activity Spectra for Substances. URL: <http://www.ibmh.msk.su/PASS>
173. Macaev F.Z., F. Stingaci E.P., Vlad L., Pogrebnoi S. β -Etilenacetali 1-(p-halogenfenacil)izatinei și procedeul de obținere a lor. Pat. №2557, //BOPI, - 2004. №9, p.38-39.
174. Макаев Ф.З., Стынгач Е.П., Влад Л.А., Погребной С.И., Поройков В.В., Лагунин А., Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Гарибова Т.Л. Рациональный дизайн, синтез и биологическая оценка производных 1H-индол-2,3-дионон. Материалы Российской конференции «Химия и медицина» В книге «Проблемы создания новых лекарственных средств». Гилем, Уфа, Россия, 2003, с. 69.
175. Geronikaki A., Babaev E., Dearden J., Dehaen W., Filimonov D., Galaeva I., Krajneva V., Lagunin A., Molodavkin G., Poroikov V., Pogrebnoi S., Saloutin V., Stepanchikova A., Stingaci E., Voronina T., Vlad L. Design, synthesis, computational and biological evaluation of new anxiolytics. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2004, № 12, p. 6559–6568.
176. Basher E. Bayoumy., Said El-Bahie and G. Abd. El-Latif. Synthesis of some Δ^2 -pyrazolines, Δ^2 -isoxazolines and 2-thiopyrimidine derivatives likely to posses antibacterial activity. *Revue Roumaine de Chimie*. 1993, V 38, № 6, p.701-707.
177. Беккер Г., Бергер В. Домшке Г., Фангхенель Э., Фауст Ю., Фишер М., Гентц Ф., Гевальд К., Гух Р., Майер Р., Мюллер К., Павел Д., Шмидт Г., Шольберг К., Шветлик К., Зейлер Э., Цеппенфельд Г. *Органикум*. Москва, Мир, 1979. Т 2, с.143-144.
178. Макаев Ф.З., Погребной С.И., Влад Л.А., Стынгач Е.П. Синтез новых пиразолинов из халконов. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe, Biologice, Chimice și Agricole*. 2003, № 2, с.124-127.
179. Енамины в органическом синтезе. Сб.научн.трудов, УрОАН СССР, Свердловск, 1990, № 3, с.48.
180. Органические реакции Сб. 8. М., Изд-во иностр., лит-ры., 1956, с.90.
181. Гудима А., Погребной С., Погребной И., Барба А., Панасенко А., Влад Л., Стынгач Е., Макаев Ф. Новый метод синтеза енаминов. *Anelene Științifice ale Universității de Stat din Moldova*. 2002, с. 322-323.
182. Рехтер М.А., Грушецкая Г.Н., Панасенко А.А., Кример М.З., Новые производные N-винилтриазолов – 1,3-диарил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропен-2-оны. *ХГС.*, 1995, № 7, с.910-914.

183. Панасенко А.А., Капрош А.Ф., Рехтер М.А., Стынгач Е.П., Кример М.З., Грушецкая Г.Н. Спектры ЯМР ^{13}C некоторых 1,2-дизамещенных N-винил-1H-1,2,4-триазолов. *Изв. АН. Сер. Хим.* 1994, № 3, с. 433-436.
184. Macaev F., Vlad L., Pogrebnoi S., Poroikov V., Lagunin A., Geronikaki A. 1-(4-arylthiazol-2-yl)-3,5-diaryl-2-pyrazolines: design and synthesis. The 1st International Conference of the Moldavian Chemical Society. Chisinau, Moldova. 2003, p. 185.
185. Turan-Zitouni G., Chevallet P., Kilic F.S., Erol K. Synthesis of some thiazolyl-pyrazoline derivatives and preliminary investigation of their hypotensive activity. *Eur.J.Med.Chem.* 2000, V 35, p. 635-641.
186. Hetzheim A., Peters O., Beyer H. Über die Ringumwandlung von 2-amino-3-phenyl-1.3.4-oxadiazoliumhalogeniden mit Aminen zu 1.2-Diamino-imidazol-Derivaten. *Chem.Ber.* 1967, Bd 100, s. 3418-3426.
187. Beyer H., Hetzheim A., Honeck H., Ling D.L., Pyl T. Über Reaktionen von α -Halogen-ketoverbindungen mit dem Guanidin-System, I. Synthesen neuer Imidazol-Derivate. *Chem.Ber.* 1968, Bd 101, s. 3151-3162.
188. Pyl T., Melde S., Beyer H. Zur Konstitution der Imidazo[1.2-a]pyrimidine. *Libigs Ann. Chem.* 1963, Bd 663, s. 108-112.
189. Кример М.З., Макаев Ф.З., Стынгач Е.П., Корецкий А.Г., Погребной С.И. Кочуг А.И. Синтез замещенных 2-амино-1-арилденамино-имидазолов и 1-арилден-аминоимидазо-[1,2-а]-имидазолов. *Химия гетероциклических соединений.*, 1996, №9, с.1209-1213.
190. Krimer M., Macaev F., Stîngaci E., Corețchi A., Pogrebnoi S., Cociug A. 2-Amino-1-arilidenaminoimidayolii sudstituiți și procedeul de obținere a lor. *Brevetul de invenție MD* № 813 din 12.02.1997.
191. Дзиомко В.М., Иващенко А.В. Синтез и превращения 1-бензилиденаминоимидазо[1,2-а]имидазолов. *Химия гетероциклических соединений.*, 1973, №9, с.1190-1193.
192. Beisteins Handbuch der Organischen Chemie. *Berlin*: Springer Verlag., 1931, Bd 7(I), S.127.
193. World Health Organization, in *Anti-tuberculosis drug resistance in the world*. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance, 1997.
194. Sahin G., Palaska E., Ekizoglu M., Ozalp M. Synthesis and antimicrobial activity of some 1,3,4-oxadiazole derivatives., *II Farmaco.* 2002, V 57, p.539-542.

195. Ates O., Kocabalkanlia A., Cesura N., Otuk G. Synthesis and antimicrobial activity of some 5-aryl-2-[(N,N-disubstituted thiocarbamoylthio)acylamino]-1,3,4-oxadiazoles., *II Farmaco.*,1998, V53, p.541-544.
196. Русу Г.Г., Гуцу Я.Е., Барба Н.А. Реакции гидразидов аминокислот с тетраметилтиурамдисульфидом. *Журнал орг. Химии.* 1995, Т.31., Вып.11, с.1721-1722.
197. Macaev F., Rusu G., Pogrebnoi S., Gudima A., Stingaci E., Vlad L, Shvets N., Kandemirli F., Dimoglo A., Reynolds R. Synthesis of novel 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazoles and the study of their structure–anti-mycobacterial activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.*2005,V.13., №16., p.4842-4850.
198. Perrin D.D., Armarego W.L.F., Perrin D.R. Purification of laboratory chemicals. Oxford, NY, Toronto, Sydney, Paris, Frankfurt. 1980, 570 p.

Список сокращений и терминов

ПТСК- п-толуолсульфокислота

ТФМСК – трифторметансульфоновая кислота

Pd₂(ДБА)₃ – дипалладий трис(дибензилиденацетон)

ТГФ – тетрагидрофуран

BINAP – 2,2'- бис(дифенилфосфино)-1,1'-динафтил

2-PrOH – изопропиловый спирт

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – диметилформамид

KY2-8 – ионообменная смола в H⁺ форме

МХПБК – мета хлорпербензойная кислота

TMSI – триметилхлорсилан

Et₃N – триэтиламин

NBS- бромсукцинимид

ТФУК – трифторуксусная кислота

DMAP – п-диметиламинопиридин

TBTU – о-(бензотриазол-1-ил)- N,N,N',N'-тетраметилмочевина гексафтор фосфат

НОВТ – 1-гидроксибензотриазол

Ключевые слова

Ацетофеноны, гетероциклические соединения, 1,3-диоксоланы, азолы, пиразолины, халконы, оксиндолы, 2-меркапто-5-фенил-1,3,4-оксадиазолы, 2-амино-1-арилиден-аминоимидазолы, 1-арилиденаминоимидазо[1,2-α]имидазолы,

Adnotare

Lucrarea descrie sinteză noilor combinații heterociclice cu potențială activitate biologică. Pornind de la acetofenonă, acizii benzoic și salicilic, au fost sintetizate heterocicluri pentaatomice, conținând fragmente 1,2,4-triazolice, oxadiazolice, pirazolice, tiazolice și 1,3-dioxolanice. Cu acest scop acetofenonele inițiale au fost transformate în fenacilbromurile, 1,3-dioxolanii, 2-bromometil-2-fenil-1,3-dioxolanii și chalconele respective. A fost demonstrat, că cetalizarea fenacilbromurilor oferă randamente mai înalte de obținere a 2-bromometil-2-fenil-1,3-dioxolanilor, decât bromurarea 2-metil-2-fenil-1,3-dioxolanilor. A fost cercetată reacția fenacilbromurilor cu benzalguanidina, stabilindu-se, că natura produselor reacției depinde de raportul reactivilor inițiali: cu cantități echimolare se formează derivați ai 1,2-diamino-4-fenilimidazolului, iar un surplus dublu de fenacilbromură conduce la derivați ai imidazo-[1,2 α]-imidazolului. A fost elaborată o metodă nouă preparativă de obținere a principiului activ al fungicidului sistemic "TILT", ce reprezintă un mijloc eficace de combatere a maladiilor fungice ale cerealelor.

Pentru prima dată a fost stabilită utilitatea sintezei-monoreactor pentru conversia avantajoasă a chalconelor disponibile în pirazoline stabile. A fost demonstrat, că derivaților acetofenonelor cu fragmente pirazolinice și oxindolice le sunt caracteristice proprietăți antidepresive. Pe baza hidrazidelor acizilor benzoic și salicilic a fost înfăptuită sinteza 5-aril-2-tio-1,3,4-oxadiazolilor noi, unii dintre aceștia manifestând activitate antituberculoză accentuată.

Cuvinte – cheie: acetofenone, sinteză, compuși heterociclici, 1,3-dioxolani, pirazoline, chalcone, oxindole, 2-mercapto-5-fenil-1,3,4-oxadiazoli, 2-amino-1-arilidenaminoimidazoli, 1-arilidenaminoimidazo[1,2 α]imidazoli.

Annotation

This monograph presents the synthesis of new heterocyclic compounds possessed a potential biological activity. Starting from acetophenones, benzoic and salicylic acids, syntheses of five-member heterocycles, contained 1,2,4-triazol, oxadiazol, pyrazol, thiazol, and 1,3-dioxolan fragments, were performed. Initial acetophenones were transformed to corresponding phenacyl bromides, 1,3 -dioxolanes, 2-bromomethyl-2-phenyl-1,3-dioxolanes, and chalkones. It was shown that ketalization of phenacyl bromides gives higher yields of 2-bromomethyl-2-phenyl-1,3-dioxolanes then bromination of 2-methyl-2-phenyl-1,3-dioxolanes.

Reaction of phenacyl bromides with benzalguanidine was investigated, and it was shown that the nature of reaction products depends on the ratio of initial reagent: when the ration is equimolar, derivatives of 1,2-diamino-4-phenylimidazole were obtained; using of two equivalents of phenacyl bromide leads to derivatives of imidazo-[1,2 α]-imidazole. A new preparative procedure for the synthesis of active compound of system fungicide "TILT" was developed.

At the first time it was obtained that using one-pot reaction it is possible to transform available chalkones to very stable pyrazolines with a high yield. It was shown that derivatives of acetophenones with pyrazolin and oxindol fragments possess an antidepression activity. Based on hydrazides of benzoic and salicylic acids, the synthesis of 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazoles was performed. A number of synthesized compounds possess a high antituberculosis activity.

Key words: Acetophenones, synthesis, heterocyclic compounds, 1,3-dioxolanes, pyrazolines, chalcons, oxoindoles, 2-mercapto-5-phenyl-1,3,4-oxadiazoles, 2-amino-1-arylidenaminoimidazoles, 1-arylidenaminoimidazo[1,2- α]imidazoles.